

ANNEE 1969

1968

THESE

N^o

451

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Elisabeth CHEMIN

Née le 8 août 1939 à Mandres (S. et O.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 1968

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA THERAPEUTIQUE OESTRO-PROGESTATIVE :
Utilisation d'une nouvelle association le FH 122 en Gynécologie.

Président : Mr. HUGUIER, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549931_0058

ANNEE 1969

THESE

N^o
=

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Elisabeth CHEMIN

Née le 8 août 1939 à Mandres (S. et O.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :



CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA THERAPEUTIQUE OESTRO-PROGESTATIVE :
Utilisation d'une nouvelle association le FH 122 en Gynécologie.

Président : Mr. HUGUIER, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS**1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES****a) Professeurs titulaires :****MM.**

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	OLONOVSKI (J.)
—	DEGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DEGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.
N...
LAMOTTE (M.)
N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie
Anatomie anthropologique
Anatomie pathologique
Bactériologie
Biochimie médicale
Biologie médicale
Parasitologie
Pathologie expérimentale
Physiologie

Physique médicale

Radiologie médicale

CABROL (Ch.)
OLIVIER (G.)
HEZELOF (Ch.)
BARBIER (P.)
DREYFUS (J.-Cl.)
BOURLIÈRE (F.)
LARIVIÈRE (M.)
LOEPER (J.)
DEJOURS (P.)
SCHERRER (J.)
KELLERSHOHN (L.)
GOUGEROT (L.)
ROUCAYROL (J.-Cl.)
TUBIANA (M.)
FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
Clinique cardiologique (Broussais)
— — (Soucicaut)

Cliniques chirurgicales
 Beaujon
 —
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Saint-Antoine
 Salpêtrière
 Tenon

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)
 — — — (Foch)
 — — — (Beaujon)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)
Clinique endocrinologique (Pitié)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)
Clinique des maladies du sang (Broussais)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

Cliniques médicales
 Bicêtre
 Broussais
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Pitié
 Saint-Antoine
 Saint-Antoine
 Saint-Antoine

DENOIX P.
REDON (H.)
SOULIÉ (P.)
LENÈGRE (J.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
BAUMANN (J.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
PADOVANI (P.)
CAUCHOIX (J.)
FÈVRE (M.)
DUBOST (Ch.)
MATHEY (J.)
DUPERRAT (F.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
HUGUIER (J.)
DEGOS (R.)
TURPIN (R.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
BERNARD (J.)
CASTAIGNE (P.)
DEPARIS (M.)
MILLIEZ (P.)
N...
BARIÉTY (M.)
DREYFUS (G.)
CONTE (M.)
KOURILSKY (R.)
BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	BAUDELLOCQUE
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicaux et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	GOUVELAIRE (R.)
Séméiologie médicale (A. Ghanlin)	LAPLANE (R.)
— — — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (M.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (S.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	RICHET (G.)
Néphrologie	LE BEAU (J.)
Neuro-chirurgie	LHERMITTE F.
Neurologie	PICHOT (P.)
Neuro-psychiatrie	MADURO (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYEROU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Consellier administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

En gage de ma gratitude et de ma
profonde affection.

A MES AMIS,

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur HUGUIER

Professeur de la Chaire de Clinique Chirurgicale et
Gynécologique de la Faculté de Médecine de Paris.

Chirurgien des Hôpitaux.

Membre de l'Académie de Chirurgie.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre
grande admiration et de notre très respectueuse
gratitude.

A NOTRE MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR MUSSET,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine,
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux.

Chef de service de la Maternité de l'Hôpital de
l'Hôtel-Dieu à Paris.

En hommage de notre respectueuse admiration
pour son brillant enseignement, son dynamisme
de chef de service.

Pendant trois semestres, nous avons eu le pri-
vilège et le plaisir d'apprécier la vivacité
de son esprit, son extrême bonté envers ses
malades et l'étendue de son horizon médical.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NETTER,

Chef de Service de Gynécologie Endocrinologique de l'Hôpital
Necker à Paris.

Professeur au Collège de Médecine.

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a permis d'utiliser ses observations.
Qu'il puisse trouver ici l'expression de nos
remerciements pour son amabilité.

A MADAME LE DOCTEUR Hélène MICHEL-WOLFROMM

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Paris.

Qui m'a initiée voici six ans à la gynécologie
psychosomatique sans jamais me ménager sa
sympathie et ses conseils, pour le plus grand
intérêt des malades.

En témoignage de mon profond respect et de ma
reconnaissance pour tout ce que je lui dois.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT :

- Mai 1962 - Novembre 1962 : Monsieur le Docteur REDON
- Novembre 1962 - Mai 1963 : Monsieur le Professeur FEVRE
- Mai 1963 - novembre 1963 : Monsieur le Professeur HUGUIER
- Novembre 1963 - Mai 1964 : Monsieur le Docteur HOUDART
- Mai 1964 - Novembre 1964 : Monsieur le Professeur BUGE
- Novembre 1964 - Mai 1965 : Monsieur le Professeur HAMBURGER
- Mai 1965 - Novembre 1965 : Monsieur le Professeur G. DREYFUS
- Novembre 1965 - Mai 1966 ; Monsieur le Professeur C. LAROCHE
- Mai 1966 - Mai 1967 : Monsieur le Professeur LACOMME
- Mai 1967 - Mai 1968 : Monsieur le Professeur MUSSET

Nous tenons à remercier ici les Laboratoires BYLA
qui ont permis la réalisation de ce
modeste travail.

I N T R O D U C T I O N

La vaste opération anti-conceptionnelle, effectuée voici dix ans à Porto-Rico démontra magistralement l'efficacité des stéroïdes sexuels synthétiques sur le contrôle de la fertilité féminine : ainsi, ROCK, PINCUS et GARCIA, ouvraient-ils une ère nouvelle à la gynécologie en appliquant sur une vaste échelle clinique, l'effet anti-ovulatoire de ces corps actifs par voie orale.

Les progrès récents de la biochimie médicale ont entraîné une large floraison "d'inhibiteurs de l'ovulation". Les associations oestro-progestatives ont semblé les plus adaptées sur ce point et aussi les plus "physiologiques" à la majorité des cliniciens.

Cependant on a trop souvent tendance à négliger leur immense intérêt dans le traitement de nombreux troubles gynécologiques d'allure fonctionnelle qui bénéficient :

- de l'inhibition de l'ovulation
- des modifications de l'endomètre qui en résultent
- de la "mise au repos de l'ovaire" enfin, réalisée par les composés les plus puissants.

A l'occasion de l'expérimentation clinique d'une nouvelle association oestro-progestative, le FH 122, il nous a paru intéressant d'en étudier l'utilisation dans quelques troubles fonctionnels gynécologiques.

Nous avons sélectionné 42 observations en raison tant de leur intérêt clinique et thérapeutique que biologique.

Etudiées dans un cadre symptomatologique, elles nous semblent en effet confirmer l'utilité du diagnostic d'un trouble fonctionnel confinant parfois au psychosomatique, afin de délimiter le champ d'application de cette thérapeutique : les indications en sont à l'heure actuelle bien codifiées.

Il nous a paru utile aussi de confronter l'action de ce nouveau corps sur le cycle menstruel ainsi que des effets secondaires à ceux d'autres composés analogues, d'en rappeler les contre-indications afin de permettre un emploi rationnel indispensable à l'obtention de résultats valables en pratique gynécologique.

On sait, en effet, que cette opothérapie administrée de façon cyclique permet un contrôle plus harmonieux de la régulation hypothalamo-hypophysaire du cycle menstruel.

Les données récentes de la physio-pathologie sont venues corroborer cette constatation.

A la lumière des travaux effectués ces dix dernières années, par les biologistes et les chimistes, le rôle fondamental joué par l'hypothalamus dans la physiologie de l'ovulation s'avère certain aujourd'hui. Pourtant l'ensemble des acquisitions récentes et les connaissances encore très fragmentaires que nous avons en ce domaine de neuro-endocrinologie en pleine évolution ne semblent pas permettre encore d'élucider complètement le mécanisme intime de l'action des stéroïdes "anti-ovulatoires".

HISTORIQUE

C'est à la faveur d'une étude systématique et minutieuse des métabolites de la testostérone et de la progestérone que les chimistes sont parvenus à synthétiser des corps nouveaux, doués du même pouvoir progestatif que la progestérone naturelle, mais actifs par voie orale. En 1934, HOLWEG avait synthétisé le 17 éthinyl testostérone (Ethistérone).

Mais il faut attendre vingt ans pour que soient utilisables en clinique les premiers norstéroïdes. Toute une série de travaux européens et américains en confirment l'activité progestative per os, alors que la clinique va bientôt révéler leur action anti-ovulatoire (ainsi est déjà mis en évidence le caractère paradoxal de ces corps).

Découverte en 1954 par DJERASSI, la méthyl-oestrenolone (méthyl-19-Nortestostérone) est remarquée par FERIN en Belgique comme un puissant agent progestatif oral, 5 à 10 fois plus puissant que la progestérone intra-musculaire.

C'est NETTER, en France qui en étudie les effets sur le cycle menstruel et l'ovulation. Mais on dénonce son action virilisante et anabolisante.

La Norethistérone (17 α éthinyl, 19 Nortestostérone ou Norluten) moins active, semble dénuée chez la femme adulte d'effet virilisant mais le risque demeure pour le fœtus durant la grossesse.

Peu de temps après, en 1954, COLTON réalise la synthèse du Norethy-nodrel, qui est expérimenté par PINCUS et collaborateurs et SANDERS et DRILL.

L'originalité de ce nouveau corps réside dans le fait que, s'il est doué par voie buccale d'un pouvoir progestatif peut-être moins marqué que le Norluten, il s'y ajoute une légère oestrogénicité inhérente à la molécule ; à lui seul il tend à se superposer non pas seulement à la progestérone , mais mais aux sécrétions physiologiques du corps jaune.

A cette action s'ajoutent :

- une forte action anti-gonadotrope démontrée chez l'animal, signalée chez la femme,
- un effet anti-ovulatoire marqué, (renforcé par la présence d'un oestrogène à l'état d'impureté : le mestranol). Ainsi, grâce à un défaut de purification au cours de la synthèse du progestatif, reconnait-on l'avantage de le contaminer volontairement d'une quantité fixe d'oestrogène (75 % ici pour 10 mg de norethynodrel).

Ainsi est né le premier oestro-progestatif :

- L'ENOVID aux U.S.A.
- L'ENIDREL en France.

Le choix de l'oestrogène ajouté ainsi que la détermination de la dose ne résultent pas tant d'expérience de laboratoire que d'essais cliniques comparatifs effectués entre autre par PINCUS, et des résultats obtenus.

Les applications cliniques de toute la série de nouveaux corps synthétiques qui vont suivre, s'en trouvent élargies, favorisées par les progrès de la biochimie.

En dissociant l'activité anti-ovulatoire et anti-gonadotrope, puis pour les plus puissants, l'action inhibitrice ovarienne de leur action lutéo-mitotique, on va découvrir que toute la pathologie fonctionnelle, liée à une perturbation à un quelconque niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien bénéficie de cette thérapeutique.

Les stéroïdes sexuels synthétiques, chaque jour plus nombreux résultent de l'association de nouveaux progestatifs, mis au point par les chimistes, à deux oestrogènes retenus principalement :

- le Mestranol
- l'Ethinyl-oestradiol.

Les proportions respectives de ces associations, d'abord empiriquement déterminées, tendent, à l'heure actuelle, à se standardiser. Chaque comprimé des divers produits est dosé de telle sorte que ceux-ci aient les mêmes effets cliniques.

A - Pratiquement, les avantages cliniques immédiats de ces combinaisons apparaissent évidents. Selon le schéma thérapeutique utilisé, le rôle d'inhibition de l'ovulation est dévolu soit au progestatif, soit le plus souvent à l'oestrogène.

1 - Elles permettent en effet un meilleur contrôle du cycle artificiel.

- d'une part, l'adjonction du progestatif évite les risques de surcharge oestrogénique,

- d'autre part, celle du progestatif évite les risques d'atrophie.

L'hémorragie de privation induite au cours des cycles de traitement est donc constamment observée, bien que diminuée par rapport aux règles normales ; elle est mieux contrôlée qu'avec les oestrogènes seuls.

2 - L'incidence des effets secondaires liés à l'un et l'autre de ces corps est moindre et se résume en de petits incidents :

- nausées, sensation douloureuse des seins dues aux oestrogènes

- gain de poids modéré, douleurs d'allure veineuse dans les mollets, dus aux progestatifs.

3 - Enfin, en corollaire des effets cliniques observés, elles sont d'un emploi facile aussi bien pour le médecin qui la prescrit que pour la malade qui l'utilise.

B - En contre-partie, il est nécessaire dès à présent de nuancer quelque peu l'enthousiasme que pouvait susciter l'apparition de tels agents thérapeutiques.

On est en effet incapable actuellement de prévoir à LONG TERME les conséquences éventuellement néfastes que les oestro-progestatifs pourraient avoir, tant :

- sur le tractus génital

- que sur la physiologie du cycle menstruel.

Administrés longtemps, plus de six mois semble-t-il, ils apparaissent en fait, les plus actifs du moins, induire une profonde involution ovarienne, comme l'a signalé DE BRUX, après avoir pratiqué des examens endoscopiques au Congrès sur la fonction ovarienne - PARIS 1965.

Les dosages hormonaux effectués confirment eux aussi cette "APLASIE OVARIENNE FONCTIONNELLE".

C - C'est pourquoi se pose le problème de la durée du traitement.

La majorité des cliniciens attendant des preuves formelles de l'inocuité du traitement au long cours s'accordent pour en limiter l'emploi à des cures de 3 à 6 mois. Ce qui évidemment dans le cas de la prévention de la grossesse, chez des femmes indemnes de toute lésion génitale, ne fait que RESOUDRE TEMPORAIREMENT les problèmes en cause.

D - Aussi toutes les recherches actuelles tendent-elles à introduire en hormonothérapie gynécologique des STEROIDES SEXUELS SYNTHETIQUES qui pourraient être utilisés en se superposant à la fonction ovarienne qu'elle soit déficiente ou normale.

De plus en plus, dans la majorité des préparations utilisées, le rôle principal semble revenir à l'oestrogène, le progestatif potentialiserait cette action inhibitrice oestrogénique qu'ont par ailleurs certains progestatifs très actifs à hautes doses.

Les biochimistes, alliés aux cliniciens s'efforcent de découvrir des corps actifs à des doses réduites afin d'en éliminer au mieux les effets secondaires :

- qu'ils soient immédiatement observés,
- ou lointains, que d'aucuns envisagent.

- I -

LE FH 122

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES - ETUDES CLINIQUES FAITES A L'ETRANGER.

I - LA PARTICULARITE de cette nouvelle association oestro-progestative tient à :

- LA POSOLOGIE REDUITE de ses 2 composants,

- LA PRESENCE d'un dérivé norstéroïde de structure chimique originale.

Celui-ci, le 8133CB se caractérise au sein d'autres produits similaires, par son mode de fabrication totalement synthétique qui lui confère une grande pureté chimique. Il a été spécialement étudié aux Etats-Unis par GREENBLATT et en Grande Bretagne par ROLAND M. Des travaux d'expérimentation sur une plus vaste échelle sont en cours Outre-Manche.

- Le 8122CB s'est révélé être SINGULIEREMENT ACTIF, à une dose MINIMALE, la plus faible utilisée jusqu'à ce jour parmi les stéroïdes synthétiques.

Le FH 122 est constitué par l'association de :

- 50 y d'éthinyl-oestradiol à

- UN DEMI MILLIGRAMME de 8122CB

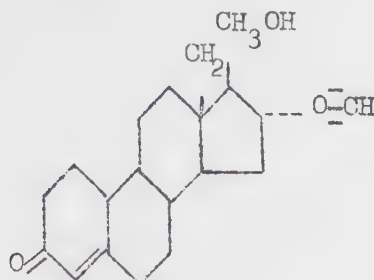
La formule unitaire par comprimé est donc :

Ethinyl-oestradiol : 0,05 mg

8122 CB : 0,5 mg.

Les quantités relatives de ces deux composants ont été établies respectivement aux doses les plus faibles nécessaires à l'INHIBITION EFFECTIVE DE L'OVULATION chez la femme.

- Le 8 122 CB dont voici la formule :



est le 13 éthynyl, 17 α éthyl, 17 B hydroxyl, 4-gonène, 3-one.

II - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUE : EXPERIMENTATION ANIMALE.

- Le 8122CB exerce PER OS :

- une forte activité progestative (test de Clauberg chez la lapine)
- et gestagène (maintien de la gestation chez la lapine castrée).

- L'éthinyl-oestradiol, présent dans la préparation FH 122, inhibe l'effet gestagène du 8122CB.

- L'éthinyl-oestradiol et le 8122CB exercent séparément une action freinatrice des gonadotrophines hypophysaires.

- L'association réalisée renforce nettement cet effet inhibiteur hypophysaire.

1 - ACTIVITE PROGESTATIVE

A - Etudiée par le test de Clauberg (formation de dentelle utérine chez la lapine impubère préparée par de l'oestradiol) à des doses variables de 8122CB seul et de FH 122 per os ou en sous-cutanés.

- Le 8122CB a, per os, une forte activité progestative.

- Dans la préparation FH 122, cette activité est conservée aux faibles doses ; aux fortes doses par contre, elle est inhibée par l'action de l'éthinyl-oestradiol.

B - Test de maintien de la gestation, après administration chez la ratte ovariectomisée au 8e jour de la gestation :

- Le 8122CB, seul permet le maintien de la gestation.

- Le FH 122 ne le permet pas.

Surtout à fortes doses, l'éthinyl-oestradiol inhibe l'effet gestagène du 8122CB.

2 - ACTIVITE UTEROTROPHIQUE : elle est étudiée par le test de croissance de l'utérus après administration du produit chez la ratte castrée et la souris impubère. Le développement utérin est apprécié pondéralement par comparaison à des témoins non traités.

- Le 8122CB comme les autres substances oestro-progestatives (et notamment les norstéroïdes) exerce une action utérotrophique nette.

- Le FH 122 possède un pouvoir utérotrophique supérieur à celui du 8122CB chez la ratte, inférieur chez la souris.

3 - ACTION ANTI-GONADOTROPE : elle est appréciée par l'hypertrophie compensatrice de l'ovaire restant sur un lot de souris adultes ayant subi une ovariectomie unilatérale et traitée par la préparation :

- l'éthinyl oestradiol seul et à un moindre degré le 8122CB inhibent la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

- le 8122CB semble potentialiser l'inhibition de la sécrétion de gonadotrophines induite par l'éthinyl oestradiol.

Ainsi, cette action inhibitrice hypophysaire est-elle renforcée par l'association oestro-progestative.

4 - ACTION ANTI-OESTROGENE

Elle est nulle, l'administration de la préparation FH 122 ne modifie pas l'influence exercée par l'oestrone sur la croissance pondérale de l'utérus de souris.

5 - ACTION SUR LA DIURESE HYDRO-MINERALE

- L'éthinyl-oestradiol possède des propriétés diurétiques comme de nombreux oestrogènes.

- Le 8122CB, a une faible activité minérale corticoïde "cortison-like" tout comme la progestérone.

- Le FH 122 par contre, ne possède pas d'action significative sur la diurèse hydro-minérale chez le rat hypophysectomisé.

6 - ACTION SUR LA FECONDITE

D'une première expérience réalisée chez le rat, on peut conclure que toutes les rattes traitées préventivement sont restées stériles pendant tout le temps d'administration de FH 122 et que les fonctions de reproduction sont redevenues rapidement normales après arrêt du traitement.

7 - Enfin, ACTION CARDIO-VASCULAIRE

Le FH 122 n'exerce aucun effet notable sur l'appareil cardio-vasculaire du chien (in vivo) et du chat (in vitro sur l'oreillette isolée).

III - ETUDE DE LA TOXICITE.

1 - Les tests de toxicité aiguë étudiés sur des lots de souris blanches et de rats blancs recevant par voie orale ou intra-péritonéale, soit le progestatif seul 8122CB, soit l'éthinyl-oestradiol seul, soit la préparation FH 122, ont montré qu'elle était pratiquement nulle.

2 - L'étude de la toxicité chronique a été pratiquée chez le rat et chez le chien.

a - Chez le rat, elle a montré l'action CATABOLISANTE du FH 122 (les animaux de laboratoire ont vu leur croissance freinée) ainsi qu'une action ANTI-CHOLESTEROLEMIANTE, bien connue tout au moins chez le rat, alors que le progestatif seul n'avait eu aucune action sur la croissance des animaux de laboratoire.

b - Chez le chien aucun effet défavorable ne fut observé sur la courbe de poids.

En outre, il n'a été noté en cours d'observation aucune anomalie de la formule sanguine, non plus que des constantes biochimiques plasmatiques. On a signalé une augmentation du rapport albumine sur globuline, mais ce fait ne semble pas avoir de signification pathologique.

En dehors des actions attendues sur le tractus génital il n'a été observé aucun phénomène pathologique à l'examen microscopique des organes.

De plus, les fonctions de reproduction sont redevenues rapidement normales chez les rattes stérilisées par l'action du FH 122 après arrêt du traitement.

	Nombre de cycles	% d'hémorragies per thérapeutiques	% de nausées
U.S.A.	6.562	2,6	6,5
Brésil	365	1	4,4
Australie	934	0,8	3,9

INCIDENCES DES EFFETS SECONDAIRES

avec une posologie correspondant à celle du

FH 122 . Prescription du 5e au 23e jour du cycle.

Résultats communiqués par les Laboratoires WYETH aux Etats-Unis

APERÇU DES ETUDES EFFECTUEES A L'ETRANGER

Le "progestatif" 8122CB a fait l'objet de nombreuses études cliniques, notamment en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis.

Bien que quelques-unes de ces études seulement soient actuellement publiées, il semble confirmé que la posologie correspondant au FH 122 soit la PLUS FAIBLE pour une efficacité donnée.

A cet égard il faut retenir plus particulièrement les travaux de ROLAND en Angleterre et ceux de GREENBLATT et JUNCK aux U.S.A.

I - ROLAND et collaborateurs se sont attachés à explorer selon des critères cliniques et histologiques (biopsies d'endomètre) l'activité du 8122CB dans deux buts essentiels :

1 - celui de déterminer LA PLUS PETITE DOSE ORALE capable de maintenir l'endomètre dans un état compatible avec un cycle artificiel qui ait tous les caractères d'un cycle normal, de manière à pouvoir traiter quelques déséquilibres endocriniens spécifiques.

2 - Celui de déterminer l'efficacité de cette dose dans le contrôle de la contraception.

Ils ont traité 68 femmes, âgées entre 21 et 45 ans selon différentes posologies variant de 5 mg par jour, seul à des posologies diverses plus faibles en association avec de l'éthinyl-oestradiol à la dose de 50 y.

Au total : 143 cycles thérapeutiques ont été réalisés.

124 biopsies d'endomètre ont été effectuées pendant la durée, et après cessation du traitement.

Les principales données de cet essai sont résumées dans le tableau.

- Le produit s'est révélé être un agent thérapeutique particulièrement actif :

- 5 mg de PROGESTATIF SEUL, par jour administrés pendant 20 jours à une femme castrée chirurgicalement, ont suffi à produire des REGLES DE PRIVATION, survenues 3 jours après arrêt de la prise des comprimés.

- Ce fait est particulièrement intéressant, et laisse à penser pour ces auteurs à un éventuel "INTERMETABOLIC OESTROGEN EFFECT".

En outre, ils notent que l'action sur l'endomètre du produit seul à cette dose de 5 mg est comparable à celle produite par des associations oestro-progestatives de dosage plus faible "suppression totale de toute activité glandulaire avec ATROPHIE et intense réaction pseudo-déciduale du stroma".

- Les résultats obtenus avec l'association oestro-progestative (0,5mg de 8122CB et 50 y d'éthinyl-oestradiol) ont confirmé l'EFFICACITE du produit à cette dose correspondant à celle du FH 122.

- 28 femmes ont été traitées pendant 68 cycles selon un calendrier type, 1 comprimé par jour du 5e au 25e jour.

Les REGLES sont survenues normalement 4 à 6 jours après arrêt de la thérapeutique. LE FLUX MENSTRUEL quelque peu diminué a duré entre 3 et 5 jours. Une seule hémorragie per-thérapeutique est survenue du 12e au 21e jour, dans un cycle sans qu'il ait été besoin d'adapter la posologie.

Une COELIOSCOPIE pratiquée chez 8 patientes en fin de cycle a montré l'absence de signe d'ovulation (aucun corps jaune).

61 fragments d'endomètre provenant de 14 femmes traitées durant 3 cycles ont montré l'uniformité des images observées à une même période du cycle "suppression de toute activité glandulaire avec réaction pré-déciduale du stroma".

Quant aux effets SECONDAIRES ils ont été INSIGNIFIANTS dans tous les cas. Une seule femme a présenté des nausées qui ont obligé à interrompre le traitement au 8e jour. Il n'y a jamais eu aucun effet anabolisant.

On note la très faible INCIDENCE DES HEMORRAGIES PER-THERAPEUTIQUES, 3 %, et l'incidence réduite des effets secondaires (chiffre le plus bas observé par les auteurs dans leur expérience des progestatifs).

Cette association oestro-progestative s'est donc révélée constituer la dose la plus faible compatible avec un cycle menstruel normal.

Dose (mg)	Nombre de malades traitées	Nombre de cycles	Nombre de biopsies	(1) Hémorragies per-thérapeutiques	Délai d'apparition des règles	Effets secondaires
5 mg	29	61	41	3	3 à 11 j.	11
0,1 mg + 0,05 EE °	5	7	13	8	2 à 8 j.	0
0,25 mg + 0,05 EE °	6	7	9	2	2 à 8 j.	0
0,5 mg + 0,05 EE ° (= FH 122)	28	68	61	2 (= 3%)	2 à 4 j.	3 (1%)
Total	68	143	124			

TABLEAU RECAPITULATIF DE L'ETUDE DE ROLAND
(publié dans la revue Gynecology-obstetrics)

° : Ethinyl-oestradiol

(1) : soit - Break through bleeding
soit : spotting

(2) : après la prise du dernier comprimé

(3) : notés par rapport au nombre de cycles

II - GREENBLATT et JUNCK aux Etats-Unis ont rapporté les résultats thérapeutiques observés chez 288 malades "Au congrès international sur la Fertilité de Mexico" en janvier 1966. Ils ont d'ailleurs employé des doses beaucoup plus importantes du progestatif, seul, ou associé à des oestrogènes : 2,5 à 10 mg par jour, selon un calendrier adapté à chaque type de troubles.

Cependant les conclusions de ces auteurs sont intéressantes à considérer car elles montrent bien l'extrême activité du 8122CB sur des SERIES DE MALADES IMPORTANTES.

1 - LES AMENORRHEES primaires, secondaires, fonctionnelles.

152 malades ont été traitées à la dose de 2,5 mg à 5 mg par jour avec ou sans oestrogène, à partir du 20e jour du cycle pendant 5 à 10 jours. Au total, 520 séries thérapeutiques : les règles ont été induites dans 94% des séries ; la dose de 2,5 mg a semblé aussi efficace que la dose plus élevée.

2 - METRRORRAGIES FONCTIONNELLES.

48 malades traitées par le progestatif seul avec des doses de 5 à 10 mg par jour, pendant 5 à 25 jours : 121 séries thérapeutiques où "les hémorragies ont été contrôlées en 6 à 48 heures dans 92 % des séries.

3 - REGULATION DES CYCLES MENSTRUELS.

30 malades ont été traitées avec des doses de 2,5 à 15 mg du progestatif associé la plupart du temps à un oestrogène, en cycle de 20 jours (171 séries thérapeutiques). Dans 96 % des cas les règles ont été normalisées.

4 - MENSTRUATIONS DIFFEREES

Un test mis au point par GREENBLATT comporte l'administration du progestatif à partir du 20e jour du cycle pendant 20 jours consécutifs. Ce serait pour cet auteur LE MEILLEUR TEST DE L'ACTIVITE d'un progestatif.

34 malades, pour des motifs divers ont reçu 5 mg par jour du produit; les menstruations ont été différées dans 77 % des séries.

La dose de 5 mg a paru être celle qui convenait le mieux à cette indication.

Toutefois des hémorragies per-thérapeutiques importantes (breack through bleeding) ou minimales (spotting) ont été contrôlées en doublant la dose du progestatif ou en lui ajoutant un oestrogène, ou par ces deux mesures simultanément. Chez 5 malades UNE GESTATION a suivi l'arrêt du traitement.

5 - INHIBITION DE LA CONCEPTION.

14 femmes ont été traitées de 2 à 11 mois (80 séries thérapeutiques) dans le but d'inhiber l'ovulation et 10 femmes de 2 à 10 mois (31 séries thérapeutiques) pour induire un état pseudo-gravidique.

L'ovulation a été inhibée dans 97 % des séries et un état pseudo-gravidique réalisée dans 90 % des séries.

Aucune grossesse n'est survenue durant le traitement. De discrètes hémorragies per-thérapeutiques (spotting) ont été contrôlées par adaptation de la posologie avec ou sans addition d'oestrogènes.

LES EFFETS SECONDAIRES aux doses thérapeutiques employées par ces auteurs ont été extrêmement réduites. GREENBLATT et JUNCK concluent que le progestatif 8122CB est un agent progestatif puissant qui peut être employé d'une manière souple dans de nombreuses indications thérapeutiques.

- II -

CLINIQUECONSIDERATIONS PRELIMINAIRESI - OBSERVATIONS .

Au nombre de 42, nous les avons étudiées dans une perspective symptomatologique et diagnostique notant alors que les symptômes s'intriquent parfois ce qui en augmente le nombre. Nous en avons retenu :

- DYSMENORRHEES	12 cas
- ALGIES PELVIENNES	8 cas
- HEMORRAGIES FONCTIONNELLES	10 cas
(IRREGULARITES MENSTRUELLES	4 cas)
- SYNDROME PREMENSTRUEL	1 cas
- AMENORRHEE ou MISULBAN	1 cas
- CYSTALGIES	1 cas

Nous en avons inclus dans ces 42 observations, 8 cas où l'INHIBITION de la CONCEPTION constituait l'indication majeure.

- soit en raison de maladies héréditaires graves,
- soit en raison de néphropathie,
- soit pour motif psychologique mettant la santé en danger.

2 - CES CAS ONT ÉTÉ ETUDIÉS :

- par un examen clinique complet,
- par l'établissement de la courbe de température,
- par l'hystérogaphie lorsque cela a été jugé nécessaire,
- par des dosages hormonaux urinaires :
 - prégnandiol
 - folliculine
 - I7 céto-stéroïdes
- et une biopsie d'endomètre lorsque cela été possible.

3 - MODALITES DU TRAITEMENT :

Celui-ci a été institué, la plupart du temps, selon un schéma thérapeutique standard ; cure longue cyclique : 1 comprimé par jour de FH 122 du 5e au 25e jour du cycle, la posologie est mentionnée dans chaque observation.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Mlle CERV... Jacqueline, âgée de 21 ans, consulte pour DYSMENORRHEE 1 re des deux premiers jours, apparue 6 mois après la puberté, d'une intensité telle qu'elle oblige la malade à s'aliter.

- Les cycles menstruels sont réguliers: 26 à 28 jours; les règles d'abondance normale durant 4 jours.

- Il existe une discrète leucorrhée mais aucune douleur en dehors des règles.

. Dans les antécédents on note un virage de cuti à 7 ans sans problème.

. A l'examen clinique : col sain

l'utérus est hypoplasique mais en position normale, rien aux annexes.

. La courbe thermique est diphasique.

Les dosages hormonaux de contrôle pratiqués au 22e jour du cycle ne montrent pas d'anomalies : Pregnandioli : 8,5 mg

Folliculine : 45 X

17 céto) : 10 mg

. Traitement : le FH 122 est prescrit durant 5 cycles, 1 comprimé par jour du 5e au 25e jour.

. Les résultats cliniques sont excellents : disparition de la dysménorrhée, le 2e cycle, qui lui permet une vie normale cette guérison persiste après arrêt de la thérapeutique.

Des dosages hormonaux pratiqués au 17e jour du second cycle montrent :

- un pregnandioli à 1 mg

- folliculine à 10 mg

- 17 céto stéroïdes 6 mg.

Les incidents sont mineurs : nausées qui n'ont duré que les premiers jours, prise de poids de 500 g.

OBSERVATION N° 2

Mlle GUIR... Catherine, âgée de 27 ans, consulte pour DYSMENORRHEE I re apparue à l'âge de 14 ans, sitôt l'apparition des premiers cycles.

- Depuis 7 mois sont apparues des douleurs de la FID ovulatoires, durant jusqu'aux règles suivantes,

- Les cycles sont réguliers : 28 jours, les règles durent 4 jours. Quelques leucorrhées banales.

. Dans les antécédents : appendicectomie à chaud à l'âge de 15 ans.

. L'examen révèle une hyperantéflexion utérine, une très discrète paramérite droite.

La courbe thermique est diphasique.

. Le FH 122 du 5e au 25e jour prescrit pendant 3 cycles amène une rétrocession très rapide et remarquable de la dysménorrhée cependant que la douleur de la F I D devient insignifiante.

. Résultats biologiques :

- le prégnandiol dosé au 23e jour du second cycle est très abaissé à 0,65 mg.

- une biopsie d'endomètre au 22e jour du second cycle montre un stade progestatif hypoplasique.

. Les incidents se sont réduits à quelques nausées qui ont disparu spontanément.

OBSERVATION N° 3

Mme KETT... Jocelyne, âgée de 23 ans, consulte pour DYSMENORRHEE importante. Une cure de rétroversion pratiquée aux Etats-Unis n'a apporté aucun soulagement .

Les cycles menstruels sont réguliers, 26 à 28 jours, les règles douloureuses les premiers jours, sont d'abondance normale.

. L'examen est strictement normal mais on note que la pexie est assez serrée.

- La malade anxieuse présente un signe de Chvestok.
- La courbe thermique est diphasique.

. La prise de FH 122 du 5e au 25e jour du cycle pendant 2 cycles a amélioré la malade, mais on ne l'a pas revue depuis la fin du traitement. Peut-être la guérison est-elle durable.

. Des dosages hormonaux ont été pratiqués :

- Pregnandiol : 0,5 mg
- Folliculine : 5 µg

. Aucun incident.

OBSERVATION N° 4

Melle THOR... Annie, âgée de 15 ans, est amenée à consulter pour :
 DYSMENORRHEE 1re et IRREGULARITES MENSTRUELLES.

Antécédents : les premières règles à 11 ans et demi ont été très hémorragiques ; la crase sanguine étudiée alors était normale

Dès le 3e cycle, apparition d'une dysménorrhée extrêmement violente l'obligeant à manquer la classe et à s'aliter. Douleurs pelviennes et lombaires débutant la veille des règles, durant 24 heures, sont quelque peu atténuées par les antispasmodiques.

Les cycles sont de 26 à 34 jours, les règles durant 4 jours.

De nombreux traitements ont été sans effet.

La malade remarque d'elle-même que ses premières règles l'ont surprise car sa mère ne l'avait pas avisée. Elle a, en outre, quelques difficultés scolaires et une mauvaise adaptation à son milieu familial.

Des crises douloureuses très violentes auraient fait évoquer le diagnostic de colique néphrétique, mais la lithiase fut éliminée par U.I.V.

. A l'examen on évoque une hypooestrogénie probable sur l'aspect de la vulve qui est peu développée et l'existence d'une pilosité peu abondante.

Au toucher rectal, l'utérus est petit mais normal.

On ne sent pas d'ovaire.

On demande une courbe thermique, et l'on prescrit de FH122 du 5e au 25e jour du cycle pendant deux cycles.

. Résultats : 1er cycle : la malade ne suit le traitement que 18 jours (du 18 avril au 6 mai) en raison de la survenue d'étourdissements et de céphalées que la malade attribue à la thérapeutique. Il est à remarquer que le cycle n'est absolument pas touché, voire même régularisé puisque les règles surviennent 12 jours après arrêt du traitement soit un cycle de 30 jours.

- Néanmoins on fait une nouvelle tentative du 23 mai au 8 juin (16 jours) mais le traitement est arrêté en raison de la survenue de métrorragies.

Dosages hormonaux, au 24e jour du premier cycle :
 - prégnandiол : 2 mg
 - Folliculine : 15 X
 - 17 céto-stéroïdes : 4,5 mg

OBSERVATION N° 5

Mme ALA... Josette, âgée de 20 ans, consulte pour DYSMENORRHEE secondaire, associée à des leucorrhées, des irrégularités menstruelles.

Les cycles oscillent entre 25 et 38 jours, Les règles sont d'abondance normale et durent 5 jours, Puberté à 13 ans.

. Dans ses antécédents on note une hépatite virale à l'âge de 10 ans.

. L'examen gynécologique ne montre rien d'anormal, si ce n'est une leucorrhée desquamative banale.

Le traitement standard FH 122 est prescrit pour 3 cycles.

Sur le plan clinique, les résultats sont excellents. Améliorée dès le 1er cycle, la malade est très soulagée après le 2e cycle. Amélioration qui persiste au 3e cycle.

Les cycles sont devenus d'emblée réguliers, les hémorragies de privation surviennent 3 jours après arrêt de la thérapeutique.

. Résultats biologiques : on ne retrouve pas de prégnandiol dans les urines au 20e jour du cycle.

Une biopsie d'endomètre pratiquée au 9e jour du 1er cycle montre un stade intermédiaire atypique correspondant à l'endomètre au 16e jour sans oestro-progestatif.

Le traitement est parfaitement supporté.

OBSERVATION N° 6

Mme LE GU... Françoise, âgée de 25 ans.

Consulte pour DYSMENORRHEE secondaire accentuée récemment à l'occasion problèmes familiaux , associée à une leucorrhée discrète sans caractère particulier.

. Antécédents :

Les cycles menstruels sont réguliers, le flux menstruel d'abondance normale dure 5 jours.

Une fausse-couche curetée sans complication.

Appendicectomie à froid à l'âge de 15 ans.

. A l'examen :

Col et utérus normaux.

On perçoit deux gros ovaires volumineux mais non douloureux dans les culs de sac.

La courbe thermique est diphasique.

Les frottis sont classe II.

Le traitement suivi pendant 3 cycles amène une nette rétrocession de la dysménorrhée qui rend les douleurs menstruelles supportables par la malade.

On ne l'a pas revue ensuite et donc pas de preuve d'une amélioration durable.

. Sur le plan biologique : le Prégnandiol est à 0,2 mg le 23° jour du cycle.

Une biopsie d'endomètre pratiquée le 23e jour du second cycle révèle un endomètre atrophique avec état sécrétoire atypique.

. Aucun incident thérapeutique.

OBSERVATION N° 7

Mme EREST... Evelynne, âgée de 32 ans. Consulte pour DYSMENORRHEE I re, apparue à l'âge de 16 ans, MENORRAGIES : les règles abondantes durent 7 jours.

. Dans les antécédents : appendicectomie et cure de hernie à l'âge de 23 ans.

. A l'examen : le col est sain mais il existe une vaginite à trichomonas
L'utérus est un peu gros en position intermédiaire.
2 gros ovaires non douloureux de la taille d'une noix
sont perçus dans les culs de sac.

On note une petite hypertension à 15-10, passée inaperçue jusqu'alors et demeurant inexplorée.

. On traite la vaginite. Le FH 122 prescrit pendant 3 cycles amène une disparition spectaculaire des douleurs menstruelles, mais seulement au 2e cycle.

. Les règles ont quelque peu diminué d'abondance et durent 5 jours.

. La courbe thermique est en plateau à 37° tout le long du traitement. Une biopsie d'endomètre pratiquée au 26e jour du second cycle : stade folliculinique hypoplasique.

. Par contre quelques incidents sont survenus : des nausées minimales en début de cure, une acné légère, une prise de poids de 1 kg.

. La malade n'a pas été revue depuis, il est probable que la guérison persiste.

OBSERVATION N° 8

Mme HAM... Danielle, âgée de 25 ans consulte pour : une DYSMENORRHEE lère, semblant avoir toujours existé mais qui devient très gênante pour la malade qui ne peut se rendre à son travail.

- des douleurs pelviennes basses évoluant par crises non rythmées par les règles,

- toutes les deux rebelles aux antispasmodiques.

. Antécédents : puberté à 15 ans, cycles de 28 jours. Les règles d'abondance normale durant 5 jours.

On note une tuberculose pulmonaire, traitée dans la prime enfance sans séquelle apparente.

. A l'examen : l'utérus est de taille normale, antéfléchi. On perçoit un gros ovaire droit douloureux dans un cul de sac. Une hystéro-salpingographie est pratiquée et révèle un aspect de diverticulose de la trompe gauche évoquant une endométriose, qui est confirmée par la coelioscopie.

. Le FH 122 est prescrit du 15e au 25e jour du cycle pendant un cycle.

. Résultats : la malade est très nettement améliorée dès le 1er cycle et n'a plus de douleurs pelviennes. On lui demande de poursuivre le traitement.

. Aucun incident au cours du cycle traité.

OBSERVATION N° 9

Mme COUR... Jacqueline, âgée de 39 ans, suivie en ville pour des douleurs de la F.I.D. accuse une DYSMENORRHEE secondaire toute la durée des règles et persistant après, même aggravée semble-t-il récemment à la suite de soucis familiaux.

. Antécédents : puberté à 15 ans. Cycles de 26 jours. Les règles durent 4 jours. SYNDROME PREMENSTRUEL avec ballonnement et gonflement des seins.

Mariée en 1950 ; suivie jusqu'en 1957 pour stérilité :

- 1957 : fausse -couche spontanée de 1 mois curetée.
- 1958 : une grossesse : accouchement difficile (forceps)
- 1961 : 2e grossesse. Placenta proevia. Le petit garçon présente

un syndrome de LITTLE.

Antérieurement : a pris à deux reprises 2 progestatifs non supportés :

- Le 1er : Spotting en cours du 1er cycle, et prise de poids importante de 5 kg.
- Le 2e : Métrorragies importantes obligeant l'arrêt du traitement
Vertiges, céphalées.

. A l'examen : l'utérus est normal.

On perçoit un gros ovaire droit kystique à plusieurs examens successifs, persistant au 2e jour des règles, éliminant l'ovarite scléro-kystique, peu tendu, éliminant une endométriose.

On pose l'indication chirurgicale, mais l'état de santé de son fils psychopathe ne lui permet pas de le quitter et refuse l'intervention. On tente un traitement par le FH 122, en cure continue, 1 mois et demi , 1 comprimé par jour.

. Un dosage hormonal pratiqué au 22e jour après le début du traitement montre :

- Prénandiol : 0,5 mg par 24 heures,
- F S H négatif à 3 US.

OBSERVATION N° 10

Mme LAF... Denise, âgée de 26 ans. Frigide, dyspareunie et gravidophobique consulte pour :

- DYSMENORRHEE secondaire à sa 2e grossesse,
- SYNDROME PREMENSTRUEL, pratiquement de 15 jours, avec gonflement des seins et endolorissement lombaire, lancinant, depuis l'âge de 18 ans.

. Antécédents : premières règles à 15 ans, Cycles réguliers : 28 jours. A l'âge de 18 ans, apparition de leucorrhée et du syndrome prémenstruel.

Mariée à 20 ans, une grossesse normale en 1962, et c'est après la 2e grossesse en 1963, qu'elle commence à souffrir.

En 1966, après la 3e grossesse, 3 électrocoagulations successives du col n'apportent aucune rétrocession ni des leucorrhées, ni des douleurs.

. L'examen gynécologique est entièrement normal.

On entreprend un traitement par le FH 122 durant un cycle qui aboutit à un échec, la malade étant toujours aussi angoissée.

OBSERVATION N° II

Mme MAR... Huguette, âgée de 29 ans, consulte pour DYSMENORRHEE.

. Aucun antécédent pathologique notable.

Réglée régulièrement pendant 5 jours tous les 28 jours.

. L'examen gynécologique est strictement normal.

. La prise du FH 122 du 5e au 25e jour du cycle entraîne la disparition rapide des douleurs.

. Résultats biologiques :

Une biopsie d'endomètre pratiquée au 24e jour montre un stade progestatif involutif avec décidualisation du stroma et atrophie des glandes.

La malade arrête d'elle-même son traitement , accusant une prise de poids de 2 kg en 2 mois , et une impression de "jambes lourdes".

OBSERVATION N° 12

Mme BAN... âgée de 33 ans.

Consulte pour stérilité I re.

Elle accuse une DYSMENORRHEE des premiers jours du cycle évoluant sur un fond de douleurs pelviennes erratiques dans le cycle, une DYSpareunie profonde.

. Antécédents : Puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours. Les règles sont d'abondance normale mais ne durent que deux jours.

. L'examen clinique ne montre rien d'anormal si ce n'est une petite tâche bleue ardoisée sur le col pouvant évoquer une endométriose.

. La courbe thermique montre un bon décalage au milieu du cycle.

L'hystéro-salpingographie révèle l'absence de passage péritonéal. On prescrit le FH 122 pendant 3 mois, du 2e au 25e jour pour agir sur l'élément douloureux.

. Résultats : la courbe thermique monte au 2e jour du traitement. La dyspareunie et la dysménorrhée régressent rapidement, mais l'aspect du col au 2e cycle demeure inchangé.

. Résultats biologiques : la biopsie d'endomètre pratiquée au 14e jour du second cycle montre un stade progestatif atypique.

La malade est donc très améliorée sur le plan fonctionnel, mais accuse une discrète prise de poids.

OBSERVATION N° 13

Mme GUIL... Josette, âgée de 37 ans. Consulte pour DOULEURS PELVIENNES diffuses, irradiant dans les lombes, quasi permanentes ~~survenues~~ après le premier accouchement.

Il existe par ailleurs une tension mammaire prémenstruelle.

. Antécédents : puberté à 13 ans, cycles réguliers de 28 jours, discrète dysménorrhée des premiers jours des règles qui sont pauvres et durent 4 jours.

. 3 grossesses normales. Accouchements normaux, le dernier en 1964.

. Une tentative de traitement antérieure par le STENANDIOL a échoué.

. A l'examen :

- le col est un peu congestionné, violacé,
- la glaire est peu abondante,
- l'utérus RETROVERSE, FIXE en arrière. Le col est très en avant.

. HYSTERO-SALPINGROGRAPHIE : L'utérus est un peu gros; les deux trompes sont bien injectées et perméables.

. Le FH 122 est prescrit de manière cyclique du 5e au 25e jour, pour 2 mois, en association à des injections vaginales d'eaux de Salies de Bearn.

Mais la malade interrompt le traitement d'elle-même à cause d'une MASTODYNIE importante qui n'est en fait que l'accentuation de la tension mammaire qu'elle accusait auparavant.

OBSERVATION N° 14

Mme BOY... Micheline, âgée de 25 ans, consulte pour ALGIES PELVIENNES DROITES évoluant depuis des années, quelque peu améliorées par des séances de narcose.

- Une ligamentopexie, 3 ans auparavant n'a fait céder ces douleurs que très transitoirement.

- Il existe une nette douleur ovulatoire à droite.

. Antécédents : puberté à 14 ans. Cycles réguliers de 28 jours.

- une grossesse en 1962, normale.

- la malade a déjà essayé un autre progestatif, essai qui a été peu probant.

. A l'examen : 15e jour du cycle.

- le col présente un ectropion et des cicatrices d'électro-coagulation.

- L'utérus est antéversé sur les plans antérieurs.

- Les culs de sac sont souples et indolores .

- On ne perçoit pas de gros ovaire droit.

- Anxieuse.

. Le traitement par le FH 122 : 1 comprimé du 5e au 25e jour du cycle, mais la malade arrête brusquement la thérapeutique au bout de 5 jours en raison des nausées et surtout d'une TENDANCE DEPRESSIVE, et même, aux dires de la malade d'une "accentuation des douleurs".

OBSERVATION N° 15

Mme BAN..., Elisabeth, âgée de 36 ans, présente des ALGIES LOMBAIRES lancinantes évoluant par crises surtout les 15 premiers jours précédant les règles.

. Les cycles menstruels sont longs mais réguliers 32-34 jours.

. Dans les antécédents marquants, on relève :

- 5 fausses-couches provoquées
- 1 accouchement par césarienne,
- l'existence de kystes mammaires (mastosiques)

. A l'examen, on trouve :

- un col qui semble rétréci,
- l'utérus est en position normale

DEUX GROS OVAIRES NON DOULOUREUX, BOSSELES dans les culs de sac, pouvant évoquer une dystrophie polykystique des ovaires.

- La courbe thermique est diphasique.
- La malade prend du FH 122 du 5e au 25e jour du cycle durant

3 cycles.

. Les résultats sont bons et les crises douloureuses sont fort atténuées.

Mais, Mme BAN... accuse un gonflement douloureux des seins et une prise de poids de 1 kg.

OBSERVATION N° 16

Mme RIM... Angèle, âgée de 32 ans, yougoslave en France depuis 7 ans.
 Accuse la survenue d'ALGIES PELVIENNES GAUCHES depuis 3 ans, faisant suite
 aux règles.

. Antécédents :

- Régulée à 16 ans, cycle entre 24 et 30 jours pendant 2 à 3 jours.
- 1 grossesse en 1962. Pas de fausse-couche.

. A l'examen :

- le col est sain.
- l'utérus est DEVIE A GAUCHE et assez globuleux, de consistance ferme.
- les annexes ne sont pas perçues.

- Une hystéroggraphie est pratiquée qui ne montre aucun signe anormal.

On lui prescrit un traitement associant un sédatif (Sédatonyl) au
 Phytomensyl et au FH 122, du 5e au 25e jour pendant un cycle.

Revue un mois après... les algies persistent mais sont moins violentes.

Les règles sont survenues 3 jours après l'arrêt de la prise de comprimés
 ce qui fait un cycle de 28 jours.

Le traitement est parfaitement supporté.

On lui demande de reprendre du FH 122 afin de régulariser les cycles .

Nous n'avons pas revu encore cette malade.

OBSERVATION N° 17

Mme MITT... Gisèle , âgée de 31 ans, consulte pour douleurs de la F I G .

Cette malade a été hystérectomisée pour endométriose tubo-ovarienne deux ans auparavant, mais les algies persistent.

• Antécédents :

- une grossesse normale avec accouchement normal en 1962.
- pleurésie séro-fibrineuse à 24 ans.

• A l'examen : le col est sain :

A gauche, au toucher vaginal, on perçoit un GROS KYSTE OVARIEN qui pourrait être un kyste endométriosique résiduel post-hystérectomie.

- la courbe thermique est plate, monophasique.
- Des dosages hormonaux pratiqués montrent : folliculine à 15 mg/24 h
FSH > 80-US

• La prise de FH 122 continue durant 6 semaines a très nettement é amélioré la malade sur le plan fonctionnel, et entraîné une DIMINUTION DU VOLUME DU KYSTE.

- Les dosages hormonaux : folliculine 5 mg
FSH < 40 US

• Les incidents se sont réduits à quelques douleurs dans les jambes qui ont disparu d'elles-mêmes.

OBSERVATION N° 18

Mme VUA...Bernadette, âgée de 27 ans, consulte pour des ALGIES PELVIENNES DROITES apparues en 1964, ayant entraîné de nombreux traitements anti-infectieux, une décortication ovarienne bilatérale avec ressection cunéiforme de l'ovaire gauche. A suivi des traitements progestatifs sans aucun succès.

. Antécédents : les cycles sont réguliers depuis l'âge de 13 ans, 30 jours, les règles durent 5 jours.

- un enfant il y a 7 ans.
- une fausse-couche provoquée il y a 6 ans.

. A l'examen :

- L'utérus est de volume normal.
- On perçoit DEUX GROS OVAIRES BOSSELES ET DOULOUREUX dans les culs de sacs. S'agit-il d'une ovarite scléro-kystique ?

Le FH 122 est prescrit pendant 3 cycles du 5e au 25e jour et amène une rétrocession remarquable des douleurs.

Les ovaires (au même jour du cycle que la 1ère consultation) sont très nettement diminués de volume.

. Incidents : On a noté quelques spottings en cours du 2e cycle qui n'ont pas inquiété la malade car nous l'avions prévenue.

OBSERVATION N° 19

Mme BAU... Solange, âgée de 39 ans.

Consulte pour des DOULEURS INTERMENSTRUUELLES, séquelle d'une infection post-partum.

. Antécédents :

- 3 enfants
- Une infection des suites de couche traitée par antibiothérapie.
- 4 fausses-couches provoquées

. A l'examen :

- Le col présente une ulcération.
- L'utérus est un peu gros, sensible mais bien mobilisable.
- On note un empâtement douloureux des culs de sac
- La courbe de température est diphasique.

. Résultats :

Dès le premier cycle la malade est très améliorée et continue le traitement les 2 cycles suivants.

. Dosages hormonaux : prégnañdiol : 0,8 mg au 22e jour du second cycle.

. Les incidents ont été minimes : quelques nausées
une prise de poids de 500 g.

OBSERVATION N° 20

Mme LAG... Roselyne, âgée de 20 ans. Guadeloupéenne en France depuis 3 ans est suivie dans le service depuis 2 ans pour des DOULEURS PELVIENNES DROITES associées à des leucorrhées des brûlures mictionnelles.

. Antécédents : puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours , les règles durent 5 jours.

- Une grossesse en 1967, accouchement normal.
- Paramérite gauche traitée en 1965.
- une cure de Nomezine pour trichocephales a fait disparaître les douleurs qui ont repris ensuite.

. A l'examen : vulve, vagin, col sain mais congestif .
ectropion minime,
utérus petit mais bien mobile,
l'ovaire droit est perçu, de volume normal.

On prescrit du FH 122 du 5e au 25e jour pour deux cycles.

Une biopsie d'endomètre est pratiquée le 7e jour du 1er cycle et montre :

- un stade intermédiaire correspondant au 16e jour d'un cycle normal avec de très nombreuses glandes invaginées, et des irrégularités sécrétoires. Le stroma est infiltré de plusieurs foyers de cellules rondes.

Nous n'avons pas revu la malade depuis mais le résultat histologique est fort intéressant.

OBSERVATION N° 21

Mme BEL... Isabelle, âgée de 27 ans, consulte en avril 1967 pour SYNDROME PREMENSTRUEL important et accentué récemment :

- seins douloureux et gonflés,
- ballonnement abdominal,
- NERVOSITE INTENSE dans cette période.

Un essais antérieur d'un autre progestatif n'aurait fait qu'accentuer les troubles, en particulier la MASTODYNIE.

Durant cette période le tour de poitrine passe de 85 à 90 cm ;
diurétiques et colestrone associés à un régime sans sel n'auraient eu que peu d'action.

. Antécédents : puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours.
Les règles durent 4 jours.
Jamais de fausse-couche.

L'examen gynécologique est strictement normal.

Le traitement par FH 122 du 5e au 25e jour est prescrit pendant 3 cycles.

. La courbe thermique est en plateau dès la prise du FH 122. Il est parfaitement supporté mais n'a aucune action sur les symptômes présentés. On arrête et l'on essaie CALCAMINE et DIURILIX.

- . Dosages hormonaux pratiqués au 22e jour du 1er cycle :
 - Pregnandirol 0,5 mg
 - I7 céto : 3 mg.

OBSERVATION N° 22

Mme NOU... Alice, âgée de 23 ans, consulte en mars 1967. Elle présente :

. des CYSTALGIES survenant dans la seconde moitié du cycle , et rythmées par celui-ci.

. Une hypoménorrhée survenue trois mois après une cure de synidie. Les règles durent 2 jours. Le flux est minime.

. Antécédents :

- puberté à 11 ans. Cycles réguliers 28 jours.
- une fausse-couche provoquée en décembre 1965, curetée suivie de :
- SYNECHIES qui ont nécessité une cure par térotome en novembre 1965
- Hospitalisation à 2 reprises dans le service de Monsieur HAMBURGER pour " pyélo-néphrite. Tous les examens étaient normaux.

. L'examen est normal :

- L'utérus antéversé, est DEVIE A GAUCHE.
- rien aux annexes.

Le FH 122 est prescrit du 5e au 25e jour du cycle pour deux cycles.

. Résultats : DISPARITION SPECTACULAIRE DES CYSTALGIES, dès le premier cycle. Pas de changement dans la durée ni l'abondance des premières règles de privation.

Mais METRORRAGIES au 7e jour du second cycle.

La malade arrête son traitement.

OBSERVATION N° 23

Mme MAR... Josette, âgée de 22 ans, présente une SPANIOMENORRHEE, d'installation progressive depuis 1 an .

. En effet, bien réglée jusqu'en mars 1966,
 . les cycles de 31 jours se sont allongés progressivement jusqu'à 37 jours.

. Les règles durent 3 jours et sont indolores.

. Antécédents :

- deux fausses-couches provoquées , curetées.
- par ailleurs rien de notable.

. A l'examen :

- vulve, vagin et col sont sains.
- l'utérus est RETROVERSE mais mobile,
- on perçoit un ovaire de volume normal.

Traitement : FH 122 : 1 comprimé par jour, pendant 20 jours à dater du 5e jour après les règles.

. Résultats : excellents dès le premier cycle. Les règles surviennent 3 jours après l'arrêt de la thérapeutique .

. les cycles se régularisent à 28 jours (3 cycles). La malade note que les règles sont abondantes.

Le produit est bien toléré.

Cependant la malade signale la survenue d'une ERUPTION EPHEMERE au niveau du visage ressemblant à de l'acné.

Elle a maigri au cours du traitement.

OBSERVATION N° 24

Mme VEZ... Françoise, âgée de 33 ans. Nous est adressée pour CONTRACEPTION.

Elle présente , en effet, une HYPERTENSION ARTERIELLE importante à I9-I0, pour laquelle un bilan complet est en cours, bilan rénal, dosage des catécholamines et test à la régitine dans le service de M. DEROT.

Deux tentatives de traitement antérieur par des cestro-progestatifs ont entraîné nausées, vomissements, ainsi que des troubles visuels, aux dires de la malade, avec sensation de brouillard à 2 reprises pendant une heure. La malade impute ceux-ci à la thérapeutique alors que vraisemblablement ils sont liés à l'hypertension.

. Antécédents gynécologiques : Puberté à 14 ans. Cycles réguliers 28-30 jours. Il existe un syndrome prémenstruel important, 8 jours avant les règles avec mastodynie.

. L'examen gynécologique est strictement normal.

Traitement : on lui prescrit du FH 122 du 5e au 25e jour du cycle pour 3 cycles.

La malade abandonne le traitement, accusant diarrhée et nausées.

En fait, il existe des DIFFICULTES D'ORDRE PSYCHOLOGIQUE.

OBSERVATION N° 25

Mme HAU... Yvonne, âgée de 43 ans, nous est adressée pour CONTRACEPTION, en raison de l'existence d'une néphropathie chronique hypertensive.

- Hypertension artérielle à I9-II
- Protéinurie importante,
- Oedème des membres inférieurs.

. Antécédents :

- 6 enfants vivants ; 7 enfants décédés.
- une fausse-couche spontanée, au cours d'une grande poussée hypertensive
- pas d'antécédent autre notable.

. L'examen gynécologique est strictement normal.

. On prescrit du FH 122 : 1 comprimé du 5e au 25e jour pendant 3 cycles.

. Pas de grossesse durant le traitement. Les règles viennent régulièrement tous les 28 jours.

. Résultat biologique : la biopsie d'endomètre pratiquée au 22e jour du premier cycle montre un stade progestatif involutif.

Le produit est parfaitement supporté : aucun incident, ni intolérance.

OBSERVATION N° 26

Mme RAM... Jeanne, âgée de 22 ans. CONTRACEPTION pour motif psychologique.
Elle est étudiante et mère d'une petite fille de 4 ans.

- . Réglée plus ou moins régulièrement.
- . Sans problème autre que celui de la survenue éventuelle d'une grossesse qui aggraverait la situation sociale.
- . Aucun antécédent pathologique.
- . L'examen gynécologique est strictement normal.
- . Traitement FH 122 du 5e au 25e jour du cycle pendant 2 cycles.
Les cycles sont régularisés : 28 jours.
- . Résultats : Bon effet anti-ovulatoire.
- . Les dosages hormonaux pratiqués au 23e jour du premier cycle montre :
 - Pregnandirol : 0,5 mg
 - Folliculine : 10 ~~mg~~
 - I7 céto-stéroïdes : 3 mg

Le traitement est parfaitement supporté.

OBSERVATION N° 27

Mme GAD... Yolande, âgée de 23 ans, CONTRACEPTION (problème de logement, situation sociale précaire).

• Antécédents gynécologiques :

- Puberté à 11 ans $\frac{1}{2}$. Les cycles irréguliers les 6 premiers mois ont été régularisés par un traitement hormonal.
- Les cycles sont de 26 à 30 jours. Les règles durent 4 jours.
- Aucun antécédent pathologique notable, hormis une appendicectomie.

• L'examen gynécologique et somatique est normal.

- Le FH 122 est prescrit du 5^e au 25^e jour du cycle pour 3 mois.

• L'INHIBITION DE L'OVULATION est effective comme en témoignent les dosages hormonaux pratiqués en juin : Prégnandiol : 1 mg
Folliculine : 15 y

- Aucun incident au cours de ces 3 cycles de traitement.

OBSERVATION N° 28

Mme ZER... Nedjnia, âgée de 44 ans, CONTRACEPTION.

- Vue la première fois pour : des METRORRAGIES d'apparition récente
DOULEURS PELVIENNES BILATERALES.

Cette malade est porteuse d'un stérilet depuis 18 mois.

Mère de 6 enfants nés entre 1950 et 1964 :

- Fausse-couche provoquée récente.
- Puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 22 jours. Les règles durent 4 jours.

- Dans les antécédents pathologiques :

- 1949 : appendicectomie
- 1952 : incision d'abcès du sein droit
- 1960 : STRIPPING pour varices.

- A l'examen : mycose vaginale.

- sur le col des oeufs de Naboth à une heure. Au toucher, on perçoit un gros utérus mou.

On pratique une réaction biologique de grossesse qui est négative et on procède à l'ablation du stérilet.

• Traitement : Malgré l'existence de varices et d'un stripping dans les antécédents, après cure antibiotique, on prescrit du FH 122 : 1 comprimé par jour du 5e au 25e jour pendant 3 cycles.

• Les résultats cliniques sont excellents. La périmétrite, douleurs et hémorragies ont régressé. Les règles durent 2 jours au lieu de 4.

• Les résultats biologiques : une biopsie d'endomètre pratiquée au 8e jour du 2e cycle montre : "un stade folliculinique hypoplasique avec de très rares gouttelettes de glycogène".

Le traitement est parfaitement supporté, aucun trouble, en particulier au niveau des membres inférieurs.

OBSERVATION N° 29

Mme ROUX... Eliane, âgée de 28 ans, nous est adressée pour
MESURES CONTRACEPTIVES :

. Mère de 2 enfants, elle a fait une fausse-couche provoquée en août 1966 suivie d'une septicémie à staphylocoque qui a nécessité l'hospitalisation.

. Le retour de couche a été hémorragique et a nécessité un curetage hémostatique.

. Antécédents : puberté à 12 ans. Cycles réguliers 28 jours.
règles pendant 5 jours.

. L'examen : vaginite à trichomonas que l'on traite.
col et utérus normaux.

Le FH 122 est prescrit : 1 comprimé par jour du 5e au 25e jour pendant 3 cycles.

. Résultat : pas de grossesse sous traitement. On note un raccourcissement de la durée des règles : 2 jours au lieu de 4 .

Aucun effet secondaire n'est relevé.

OBSERVATION N° 30

Mme ROU... Germaine, âgée de 42 ans, consulte pour MESURE ANTI-CONCEPTIONNELLE.

Elle est mère de 3 enfants, dont deux sont atteints d'hérédostaxie-cérébelleuse.

. Antécédents gynécologiques : puberté à 13 ans. Cycles réguliers 30 jours; durée des règles 4 jours.

. Pas d'antécédent pathologique notable ; appendicectomie à l'âge de 13 ans .

. Examens : col sain
utérus en antéversion mobile
rien aux annexes
la courbe thermique est diphasique.

Le FH 122 est prescrit du 5e au 25e jour pendant 6 cycles successifs.

. Résultats cliniques :

Pas de grossesse. La courbe est en plateau toute la durée du traitement :
BON EFFET ANTI-OVULATOIRE.

Le taux de pregnandiol est de 0,7 mg au 20e jour du cycle.

. Les incidents : sont réduits à quelques douleurs éphémères dans les mollets.

OBSERVATION N° 31

Mme BOR... Isabelle, âgée de 18 ans, consulte pour mesure CONTRA-CEPTIVE, en raison :

- 1 - de conditions sociales : ménage d'étudiants,
- 2 - de l'existence d'une petite hypertension et d'une discrète protéinurie pour lesquelles un bilan rénal a été entrepris.

Puberté à 13 ans et demi. Cycles réguliers, règles normales.

. Antécédents pathologiques :

- Virage de cuti à l'âge de 12 ans, sans problème.

. L'examen gynécologique est normal.

Le FH 122 est prescrit : 1 comprimé par jour du 5e au 25e jour pendant 4 cycles, en attendant les résultats de l'enquête rénale.

. Résultats : l'inhibition de l'ovulation est effective. Le taux de prégnañdiol est de 0,8 mg le 21e jour du premier cycle du traitement.

. Aucun incident.

OBSERVATION N° 32

Mme MUL... Monique, âgée de 25 ans. Consulte pour METRORRAGIES INTERMENSTRUUELLES avec irrégularités menstruelles.

. Antécédents : puberté à 14 ans. Les cycles ont toujours été irréguliers, de 21 à 30 jours. Les règles durent 5 jours et sont abondantes.

Pas d'antécédent pathologique notable.

. L'examen clinique est normal.

- La courbe de température révèle l'alternance de cycles ovulatoires et de cycles anovulatoires.

Sur l'hystéro-salpingographie : il existe des images évoquant une polypose.

. Un CURETAGE BIOPSIQUE montre un endomètre hypoplasique, folliculinique, atypique, sans signe d'action lutéale, au 23^e jour d'un cycle de 37 jours.

. Le traitement par le FH 122 est prescrit du 5^e au 25^e jour du cycle.

. Résultats : les cycles se régularisent ; l'hémorragie de privation survient 3 jours après l'arrêt de la thérapeutique.

On ne retrouve que des traces de prégnandiol dans les urines du 22^e jour du 1^{er} cycle.

. Aucun incident perthérapeutique.

OBSERVATION N° 34

Mme BRI... Germaine, âgée de 46 ans, consulte pour IRREGULARITES MENSTRUELLES, avec ménorragies, BOUFFEES DE CHALEUR, en période préménopausique,

. Les cycles autrefois parfaitement réguliers, oscillent entre 22 jours et 72 jours. Les règles durent 6 jours.

- . Antécédents : 3 grossesses, accouchements et suites de couches normaux.
2 fausse-couches provoquées.

- . L'examen clinique est normal:
On note une petite hypertension à 15-9
La courbe thermique est diphasique. Les frottis ; classe II.

. Le FH 122 est prescrit pendant 3 cycles, 1 comprimé par jour du 5e au 25e jour.

. Résultats : dès le premier cycle, les règles surviennent 4 jours après l'arrêt du traitement ; il en est de même des cycles suivants.

On note également la disparition des bouffées de chaleur.

Le dosage du prégnañdiol dans les urines au 23e jour du cycle est de 0,3 mg.

Le traitement est parfaitement supporté.

OBSERVATION N° 34

Mme HUI... Huguette, âgée de 53 ans, consulte pour ~~MENO-METORRAGIES~~
 AVEC BOUFFEES DE CHALEUR, palpitations.

Les cycles sont totalement anarchiques, entre 12 et 85 jours, la malade est très angoissée.

- . Antécédents : Mère de 3 enfants : grossesses et accouchements normaux.
 Tuberculose pulmonaire à 20 ans.
 Appendicéctomie à 6 ans.
- . A l'examen : Au niveau du col il existe des zones de remaniement.
 L'utérus est un peu gros, ferme, fibromateux.
 Rien aux annexes.
 La tension artérielle est élevée; 18-10.
 La courbe thermique est plate, basse.
 Les F S H > 80 US
- . On prescrit du FH 122 : 1 comprimé par jour, 21 jours sur 28 pendant 3 mois.
- . Résultats : les règles deviennent régulières quoique pauvres et surtout les bouffées de chaleur disparaissent.
 La biopsie d'endomètre pratiquée au 20e jour du 2e cycle montre un endomètre atrophique sécrétoire.
- Le FSH : 40 US
- . Quelques incidents : nausées transitoires
 prise de poids de 1 kg.

OBSERVATION N° 35

Mme ... Léontine, âgée de 49 ans, consulte pour MENO-METRRORRAGIES en période pré-ménopausique, rendant les cycles méconnaissables.

. Antécédents : mère de 2 enfants, bien portants. Accouchement et suites de couches normaux. Trois fausse-couches provoquées.

La malade souffre de lithiase vésiculaire.

. L'examen clinique est strictement normal. La courbe thermique est plate anovulatoire. Les frottis cervico-vaginaux éliminent tout processus néoplasique. Sur l'hystérogaphie : polypose diffuse.

. Traitement : le FSH 122 est prescrit 2I jours par mois pendant 3 mois.

. Les résultats cliniques sont excellents à partir du 2e cycle, où les règles surviennent à intervalles réguliers 4 jours après l'arrêt du traitement.

. Sur le plan biologique, le taux de FSH urinaire est diminué de 3 à 25 US.

. Une biopsie d'endomètre pratiquée le 22e jour du 2e cycle révèle l'aspect bigarré de l'endomètre, polypeux par endroits, atrophique à d'autres avec quelques vacuoles sécrétoires.

Les réactions secondaires ont été négligeables :

- . une prise de poids de 500 g
- . quelques douleurs dans les mollets ayant disparu spontanément.

OBSERVATION N° 36

Melle GAR... Catherine, âgée de 19 ans, consulte pour MENO-METRORRAGIES.

Bien réglée de 13 ans à 15 ans où à la suite d'un changement de domicile, quittant la province pour venir à Paris , des méno-métrorragies apparaissent ; la malade est incapable de reconnaître ses cycles.

. Aucun antécédent notable.

. L'examen clinique révèle :

- un petit utérus au toucher vaginal, bien mobile.
- Il existe un signe de Chvostek ?

. La courbe thermique est plate, monophasique, Trois recherches de prégnaudiurie. sont négatives. Le temps de saignement est de 5 minutes.

. Le traitement : le FH 122 est est prescrit du 5e au 15e jour pour le 1er cycle ; du 13e au 25e jour pour les 2 cycles suivants.

. Les résultats sont excellents : régularisation des cycles.

. Quelques incidents sont survenus :

- nausées éphémères au début du traitement
- prise de poids de 1 kilo.

OBSERVATION N° 37

Mme MOR... Françoise , âgée de 31 ans, consulte pour des **MENORRAGIES**.

. Antécédents : puberté à 14 ans, cycles réguliers de 30 jours
Les règles duraient 3 jours. 2 enfants de 4 et 2 ans.

A la suite de la deuxième grossesse, les règles deviennent hémorragiques, abondantes avec caillots, plus longues, entre 6 et 8 jours.

. A subi une électrocoagulation du col pour ectropion 4 ans auparavant.

. A l'examen :

- vulve, vagin, sains.
- au niveau du col, on note une prolifération circulaire d'allure polypeuse.
- L'utérus est antéversé et un peu mou mais de volume sensiblement normal, uniforme,
- pas de kyste perçu.

. Une hystérosalpingographie est pratiquée et révèle un gros utérus avec hyperplasie de la muqueuse. La trompe droite n'est pas injectée.

. Traitement : prescription du FH 122 du 5e au 25e jour du cycle.
Cependant le traitement n'est pas poursuivi au-delà d'un cycle, en dépit de l'amélioration , car la malade accuse la survenue d'une FRIGIDITE.

Les dosages hormonaux pratiqués au 22e jour de la thérapeutique révèlent.

- Prénandiol 1 mg/24 h
- Folliculine 5 µg/24 h.

OBSERVATION N° 38

Mme RAN... Yvonne, âgée de 26 ans et demi, consulte pour MENORRAGIES.

Depuis 4 mois, les règles durent 10 jours au lieu de 4 et sont devenues plus abondante avec des caillots.

DYSMENORRHEE IIe très importante avec vomissements qui l'obligent à s'arrêter de travailler ; apparue après un premier accouchement. Une tentative de traitement par le TESTOVIRON n'a apporté aucun résultat.

D'autres progestatifs ont été tentés, mais l'auraient fait grossir et provoqué des céphalées.

. Antécédents :

- Puberté à 14 ans ; cycles réguliers 27-30 jours. Les règles duraient 4 jours.

- Mariée depuis 6 ans a des antécédents obstétricaux chargés :

1960 : grossesse et accouchement normaux

1963 : fausse-couche de 2 mois curetée

1964 : deuxième grossesse normale

1965 : une fausse-couche provoquée sans séquelle.

. A l'examen : le col est sain, Quelques oeufs de Naboth. L'utérus est antéversé, mobile. On perçoit un GROS OVAIRE GAUCHE fonctionnel. La courbe thermique est biphasique.

. L'hystéro-salpingographie montre une cavité utérine bien injectée de volume normal. Les trompes sont perméables.

. Traitement : FH 122, 1 comprimé du 5e au 25e jour du cycle pendant 6 mois.

. Résultats : les règles sont moins abondantes et des hémorragies de privation surviennent, 4 jours après l'arrêt de la thérapeutique. La dysménorrhée est fortement atténuée.

. La biopsie d'endomètre pratiquée au 23e jour du 1er cycle sous traitement, montre un stade progestatif atypique avec des glandes involutives.

. Le traitement est parfaitement supporté.

OBSERVATION N° 39

Mlle OSSI... Irène, âgée de 17 ans, est amenée à consulter pour
MENO-METRRORRAGIES POST-PUBERTAIRES.

. Antécédents :

Puberté à 15 ans. Depuis toujours, anarchie complète des cycles entre 12 et 35 jours, elle présente parfois des métrorragies continues. Ni douleur ni leucorrhée.

Virage de cuti vers l'âge de 7 ans, sévère, avec séjour à la montagne de 6 mois.

. L'examen clinique est strictement normal. Mais la courbe est plate sans trace d'aucun corps jaune.

. Le FH 122 est prescrit pour 2 cycles dans la seconde moitié du cycle, du 15e au 25e jour pendant 2 cycles.

. LA REGULARISATION du cycle survient seulement au 2e cycle, mais il est parfait.

Incidents :

- discret spotting au cours du 1er cycle.

- La malade accuse un syndrome prémenstruel qui n'existait pas avant avec mastodynie et gonflement mammaire, ne l'ayant pas obligée à interrompre le traitement.

OBSERVATION N° 40

Mme SYL... Michèle, âgée de 34 ans, nous est adressée pour METRORRAGIES INTERMITTENTES et leucorrhée.

. Antécédents :

- Cette malade a déjà subi un curetage pour polypose endo-utérine
Puberté à 14 ans. Cycles réguliers 28 jours ; durée des règles 6 jours.
4 enfants. Accouchements et suites de couches normaux. 1 fausse-couche
provoquée curetée.

. A l'examen :

Il existe une vaginite à trichomonas.
L'utérus est un peu augmenté de volume.
Pas de fibrome perçu.

. Le FH122 est prescrit du 5e au 25e jour pendant 3 cycles, associé
à un traitement par FLAGYL.

. Les résultats cliniques sont satisfaisants :

- Le décalage thermique a eu lieu, 2 jours après le début du
traitement.

Les métrorragies disparaissent et même on constate la survenue d'une
hypoménorrhée.

Sur le plan biologique : Prénandiol 0,5 mg au 22e jour du second cycle.

- La biopsie d'endomètre pratiquée au 22e jour du 1er cycle :
endomètre au stade progestatif hypoplasique.

Quelques incidents mineurs par contre : gonflement mammaire le 1er
cycle. Prise de poids de 2 kilos en 2 mois, qui n'ont cependant pas obligé à
interrompre le traitement.

OBSERVATION N° 41

Mme VIT., Jocelyne , âgée de 20 ans, consulte pour METRORRAGIES INTERMENSTRUELLES avec Spanioménorrhée et Anisoménorrhée. Les cycles menstruels oscillent entre 25 et 72 jours.

- Aucun passé gynécologique particulier .
- L'examen clinique révèle une ectopie du col :
 - un utérus de volume normal,
 - on perçoit dans un cul de sac un GROS OVAIRE DROIT.
 - il existe un signe de Chvostek.

L'hystéroggraphie montre une cavité d'aspect normal, des trompes bien injectées. Pas de polype.

- Le FH 122 est prescrit :
 - un comprimé du 15e au 25e jour : 2 cycles
 - un comprimé du 5e au 25e jour : 2 cycles

• Les résultats sont excellents. Dès le 1er cycle, les règles de privation viennent 3 jours après l'arrêt du traitement.

On observe aucune hémorragie per-thérapeutique.

- Sur le plan biologique : Pregnandiol 0,4 mg au 23e jour du 3e cycle.

Le traitement est parfaitement supporté.

• Conclusion : excellents résultats sur des métrorragies fonctionnelles liées à une DYSTROPHIE POLYKYSTIQUE ovarienne.

OBSERVATION N° 42

Mme RAV... Jeanne, âgée de 36 ans, est suivie dans le service pour AMENORRHEE IIe, consécutive à un traitement au MISULBAN en raison d'une polyglobulie. Cette aménorrhée s'accompagne de BOUFFEES DE CHALEUR, de céphalées occipitales.

. Antécédents : puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours. Les règles durent 5 jours.

- une grossesse normale en 1947. Accouchement à 8 mois $\frac{1}{2}$ (forceps épisiotomie),

- 1956 : électrocoagulation du col.

- 1958 : apparition d'une hypoménorrhée ; les règles durent 2 jours peu abondantes et sont noirâtres.

. Antécédents pathologiques : primo-infection à l'âge de 15 ans, avec grosse adénopathie cervicale.

- 1957 : adénite tuberculeuse traitée par pénicilline streptomycine, puis excision en 1958.

- en juillet 1965 : découverte d'une POLYGLOBULIE traitée durant trois mois par le Pr. MATHE au MISULBAN; ce qui entraîne une AMENORRHEE.

En novembre 1962, à l'examen :

- le vagin est pâle , atrophique,

- le col est sain,

- l'utérus est petit en position normale, la biopsie d'endomètre ne ramène pas de fragment.

Le taux de FSH : supérieur à 80 US

inférieur à 100 US

La courbe est plate, monophasique.

Diverses thérapeutiques substitutives ont entraîné temporairement des règles. Mais en 1964 on est obligé d'arrêter la thérapeutique devant l'apparition de petits troubles hémorragiques (hématome hématurie). Purpura dans la deuxième moitié du cycle (les plaquettes sont à 130.000 à cet époque). Par ailleurs, la crase sanguine est normale. On remplace par de l'Equigyne et du DUPHASTON, ce qui entraîne la disparition des bouffées de chaleur.

En 1965 : Equigyne -Chlormadinone, on note quelques petites plaques purpuriques.

En avril 1966 une biopsie d'endomètre est pratiquée et montre un stade progestatif typique autour du 16e jour ; l'oedème du stroma est important

En mai 1967, le FH 122 est prescrit du 5e au 25e jour du cycle. Les règles de privation apparaissent TRES ABONDANTES, avec disparition remarquable des BOUFFEES DE CHALEUR. Aucun incident n'a été noté.

- 1 -

DISCUSSION DES OBSERVATIONS :

RESULTATS THERAPEUTIQUES - PRINCIPALES INDICATIONS.A - DYSMENORRHEES.

Symptôme banal pour les uns, véritable maladie cyclique pour d'autres, la "dysménorrhée" n'est pas sans poser quelques problèmes quotidiens en pathologie gynécologique.

Sa fréquence est, en effet, diversement appréciée, selon les critères symptomatologiques retenus. Pour ARCADO-SANCHEZ-LOPEZ, 27,5 % des femmes ont des règles douloureuses ; 7,5 % des femmes sont obligées d'arrêter leur travail chaque mois pour s'aliter.

De plus, il semble que dans bon nombre de cas "la dysménorrhée" représente une "MOTIVATION" à retenir, d'une visite au gynécologue, porteuse d'une charge émotive qui n'est pas à négliger.

- Problème nosologique donc, devant la réapparition inéluctable et cyclique de cette ALGOMENORRHEE avec son cortège plus ou moins riche de : nausées, gonflement douloureux des seins, dystonie neuro-végétative, irritabilité et instabilité psychique.

Il est important de faire préciser : la date d'apparition et l'horaire de la dysménorrhée, le type, spasmodique ou congestif, le siège et les irradiations de la douleur plus difficile est l'appréciation de son INTENSITE, car les critères en sont purement suggestifs ; la nécessité d'arrêter son travail, ou de s'aliter sembleraient sur ce point des données plus objectives.

Bien souvent il est très délicat de faire la part du "PSYCHIQUE" et de "l'ORGANIQUE".

Madame Hélène MICHEL-WOLFROM pense quant à elle :

- qu'une fois sur 5 il s'agirait d'une dysménorrhée secondaire organique,

- 1 fois l'origine serait purement psychologique,

- 3 fois ce serait une AFFECTION PSYCHOSOMATIQUE.

Nous insisterons donc tout particulièrement sur la nécessité d'un examen gynécologique complet,

- afin d'éliminer une lésion organique avant de porter le diagnostic de DYSMENORRHEE ESSENTIELLE,

- ou même de mettre en évidence une "épine irritative".

Et c'est ainsi que dans un nombre non négligeable de cas, "une dysménorrhée en apparence psychogène peut prendre volontiers l'aspect d'une maladie organique, pour laquelle une sensibilité toute particulière accroît les phénomènes douloureux".

Plus important, en fait serait le "seuil essentiellement variable chez chaque jeune femme, à partir duquel la dysménorrhée est ressentie en fonction de l'angoisse qu'elle suscite et de la crainte qu'elle inspire pour l'avenir.

Ainsi, parmi les douze malades ayant consulté pour "DYSMENORRHEE" (la plus jeune avait 15 ans et demi, la plus âgée 33 ans), l'examen a-t-il pu mettre en évidence :

Dans 2 cas, un VICE DE POSITION UTERINE : hyper-antéflexion (obs. 2), rétroversion fixée (obs. 3), dont on sait qu'il constitue un obstacle mécanique à l'écoulement du flux menstruel, à même d'entraîner des contractions douloureuses au moment des règles.

Dans 2 cas une HYPOPLASIE UTERINE (obs. 1 et 4).

Dans 2 cas, la perception de 2 gros ovaires bosselés a fait envisager l'existence d'une DYSTROPHIE MICRO-POLYKYSTIQUE OVARIENNE.

Dans 1 cas, l'existence d'une petite tâche ardoisée sur le col a pu faire évoquer la possibilité d'une ENDOMETRIOSE (obs. 12).

Dans un autre cas (obs. 8) il s'agissait d'une ENDOMETRIOSE TUBAIRE confirmée.

Dans un cas, enfin (obs. 9) il s'agissait d'un kyste ovarien ; l'indication chirurgicale ayant été repoussée pour des motifs d'ordre psychologique, le traitement par le FH 122 a été entrepris sans grande conviction.

Dans toutes ces observations, les courbes thermiques étaient diphasiques, ovulatoires.

Le FH 122 a été prescrit, la plupart du temps de manière cyclique, 1 comprimé du 5e au 25e jour :

- 1 fois 5 cycles
- 4 fois 3 cycles
- 3 fois 2 cycles
- 2 fois 1 cycle

Une fois (obs. 8) du 15e au 25e jour pendant 1 cycle;

Une fois (obs. 9) d'une manière continue durant un mois et demi.

L'appréciation des RESULTATS CLINIQUES fut rendue difficile en raison de la subjectivité inhérente à ce type de trouble. Nous nous sommes retrouvés devant un problème analogue à celui qui s'était posé au moment de déterminer l'indication thérapeutique.

Mais dans la quasi-totalité des cas une nette amélioration s'amorça dès le premier cycle pour se confirmer lors du second, alors que toute douleur disparaissait au troisième cycle du traitement.

Empiriquement, ou plutôt, selon la manifestation qu'en apporta la malade elle-même, nous avons classé les résultats en 3 catégories :

- 1 - 5 , très bons résultats (Obs. I. 2. 5. 7. II)
- 2 - 4 , résultats satisfaisants (Obs. 2. 3. 6. 8)
- 3 - Par ailleurs :

Dans un cas (obs. 4) le traitement fut arrêté en raison de la survenue de métrorragies.

Un cas (obs. 10) était d'emblée voué à l'échec ; la douleur étant d'origine purement psychologique, servait de support à une angoisse importante avec dyspareunie et gravidophobie.

Nous noterons enfin que chez la malade porteuse d'un kyste ovarien droit, avec endométriose tubaire confirmée par coelioscopie (obs. 2), l'amélioration est apparue dès le premier cycle de traitement, avec une courte cure de dix jours , du 15e au 25e jour du cycle.

Dans l'observation 12, si l'action sur l'élément douloureux a été indéniable, au second cycle, l'aspect ardoisé du col est demeuré inchangé.

Observation	Age	onnées de l'examen
1. Mlle CERV...	21 ans	Hypoplasie
2. Mlle GUIR...	27 ans	Hyper-antéflexion
3. Mme KET...	23 ans	Rétro-version fixée
4. Mlle THO...	15 ans $\frac{1}{2}$	Hypoplasie
5. Mme ALA...	20 ans	0
6. Mme LE G...	25 ans	2 gros ovaires
7. Mme BRE...	32 ans	2 gros ovaires
8. Mme HAM...	25 ans	Gros ovaire droit
9. Mme COU...	39 ans	Gros ovaire droit
10. Mme LAF...	26 ans	0
11. Mme MÉR...	29 ans	0
12. Mme BAN...	33 ans	Petite tâche ardoisée sur le col

Vice de position utérine

Dystrophie micro-poly-kystique
Endométriose

Kyste ovarien

Endométriose

Durée du traitement	Résultats
5 cycles	+++
3 cycles	+++
2 cycles	+
2 cycles	abandon
3 cycles	+++
3 cycles	++
3 cycles	+++
1 cycle (15 - 25 jours)	+
1 mois et demi	?
1 cycle	0 (angoisse)
1 cycle	++
2 cycle	++

DYSMENORRHEES TRAITEES par le FH 122

Par quel mécanisme la thérapeutique oestro-progestative a-t-elle cette action si remarquable sur la dysménorrhée ?

Maintes hypothèses ont été rapportées, mais aucune ne repose sur des bases physio-pathologiques solides.

Un fait demeure certain : celui du contraste entre l'échec des thérapeutiques antérieures essayées sans succès et les résultats spectaculaires obtenus ici.

Il semble avéré à l'heure actuelle que l'inhibition de l'ovulation, longtemps pronée comme mode d'action thérapeutique, ne suffise pas à elle seule à expliquer la constance de cet effet clinique. En effet la DIHYDROPROGESTERONE, qui ne bloque pas l'ovulation, apporte une nette amélioration chez les femmes dysménorrhéiques. Certaines cures courtes ont également une influence favorable, alors que l'ovulation est conservée. Une thèse faite à Nancy en 1963 a montré sur 62 malades dysménorrhéiques traitées par le NORETHYNODREL, dans la seconde partie du cycle : 51 % de résultats excellents, 38 % de bons résultats alors que l'ovulation n'était pas supprimée.

Par ailleurs, les oestro-progestatifs seraient susceptibles d'agir par leur action directe, ou celle de leurs métabolites : - soit en facilitant le décapage cyclique de l'endomètre, - soit en modifiant par leur action trophique sur l'utérus, les phénomènes vaso-moteurs en cause.

- La dysménorrhée membraneuse serait améliorée par l'administration du progestatif qui réduit la quantité des fragments d'endomètre expulsés.

On a pu incriminer la MISE AU REPOS de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, qui pourrait avoir une action favorable au niveau de l'hypothalamus par un jeu de modifications du rapport oestrogène-progestérone, ainsi que l'ont montré quelques auteurs dans des travaux originaux. Bien que n'ayant pas actuellement de preuve formelle de cette action, cette hypothèse est peut-être à retenir, et l'on connaît les liens étroits qui existent entre ce "cerveau végétatif" qu'est l'hypothalamus et ce cerveau primitif, instinctuel et émotionnel qu'est le rhinencéphale, ainsi que les centres nerveux sous-jacents.

Ainsi, si l'on a beaucoup exagéré la COMPOSANTE PSYCHOGENE de la dysménorrhée, il est certain que l'avènement des oestro-progestatifs a trans-

formé la vie de bon nombre de femmes. Chez certaines, au TERRAIN NEUROTO-NIQUE PARTICULIER, la découverte "d'une épine irritative" insuffisante pour expliquer à elle seule l'importance des troubles, intervient en abaissant le seuil de la douleur.

Quelles que soient les causes invoquées, tracas de la vie moderne, "hérédité dysménorrhéique" transmise de mère à fille (H. MICHEL WOLFROM), somatisation de l'angoisse, peur de la grossesse, le point primordial est sûrement, la manière dont la malade "vit" cette "période redoutable et fréquente" de sa vie ainsi que la charge EMOTIVE qui y est incluse inconsciemment.

Les OESTRO-PROGESTATIFS déconditionnent en quelque sorte les malades à la douleur, et il est remarquable qu'une fois la suppression de la dysménorrhée ait été apportée, la guérison persiste.

L'échec des oestro-progestatifs constituerait là une preuve de l'origine purement psychologique d'une dysménorrhée.

B - ALGIES PELVIENNES.

Le problème nosologique des algies pelviennes est non moins délicat que celui des dysménorrhées, et les consultantes, aussi nombreuses.

I - Diagnostic délicat chez cette malade dont une cure de rétroversion n'a pas amendé les troubles, ou chez cette autre qu'une hystérectomie, voire une castration partielle ou même totale n'ont aucunement améliorée.

II - Diagnostic difficile chez cette femme anxieuse dont le comportement, la manière volubile et résignée d'accuser ces douleurs, incitent à penser que leur origine est purement PSYCHOLOGIQUE.

III - Diagnostic encore épineux à porter chez cette femme que des séances de narcose n'ont soulagée que transitoirement.

Il convient donc ici de souligner encore la nécessité impérieuse d'un examen gynécologique méticuleux à la recherche :

- d'une paramétrie,
- d'une endométriose,
- d'une cellulite pelvienne chronique, qui constitue pour NETTER "le substratum de la plupart des douleurs pelviennes de longue durée,

Observation	Age	Données de l'examen
13. Mme GUI...	37 ans	Rétroversion fixée
14. Mme BOY...	25 ans	0
15. Mme BAN...	36 ans	2 gros ovaires bosselés
16. Mme RIM...	32 ans	Senestro position utérine
17. Mme MIT ...	31 ans	Kyste ovarien
18. Mme VUA...	27 ans	2 gros ovaires bosselés
19. Mme BAU...	39 ans	
20. Mme LAG...	20 ans	0

Durée du traitement		Résultats
Vice de position utérine	1 cycle	Abandon
Dystrophie microkystique	3 cycles	+++
Malposition utérine	1 cycle	+
Endométriose résiduel après hystérectomie	6 semaines en traitement continu	++ (diminution de volume)
Dystrophie micropolykystique	3 cycles	+++
Séquelle infection du post-partum	3 cycles	++
	2 cycles	?

- d'une douglassite enfin,
- ou d'un varicocèle pelvien, de diagnostic difficile.

Cervicites, déchirures du col, ptoses, lésions annexielles infectieuses ont leur traitement spécifique.

Dans un cadre à part, la DYSTROPHIE OVARIENNE POLYKYSTIQUE. Quoiqu'il en soit, "l'existence d'une lésion gynécologique manifeste ne doit pas être assimilée systématiquement à la cause de la douleur". Ainsi la thérapeutique oestro-progestative garde-t-elle toute sa valeur.

Nous avons relevé huit observations particulièrement démonstratives à cet égard. Il s'agissait :

- dans un cas : RETROVERSION UTERINE FIXEE (obs. I3)
- dans un cas : SENESTRO POSITION DE L'UTERUS (Obs. I6)
- dans deux cas : DYSTROPHIE MICRO-POLYKYSTIQUE DES OVAIRES (obs. I5. I8).
- dans un cas : KYSTE OVARIEN ENDOMETRIQUE résiduel après hystérectomie (Obs. I7).
- dans un cas : douleur ovulatoire à droite (Obs. I4)
- dans un cas : douleurs intermenstruelles liées à une endométrite, séquelle du post-partum (obs. I9).

Quant à l'observation 20, elle nous a semblé singulièrement intéressante. Cette malade était suivie pour des douleurs pelviennes droites, que diverses thérapeutiques hormonales ne parvenaient qu'à améliorer transitoirement ; une cure unique de Notezine pour trichocéphales avait pu faire disparaître temporairement ces douleurs, guérison rapidement suivie de récurrences !

LES RESULTATS de l'administration cyclique de FH 122 ont été particulièrement brillants dans la cure :

- de l'endométriase ; et l'on a constaté une diminution du volume d'un kyste (obs. I7).

- de la DYSTROPHIE POLYKYSTIQUE (obs. I5 et I8) ; et l'on a noté également une diminution de volume des ovaires à la même date du cycle. Deux autres malades ont pu bénéficier de la thérapeutique avec de bons résultats :

- (obs. I6) senestro position de l'utérus
- (obs. I8) chez qui nous avons d'abord traité l'endométrite par antibiothérapie.

Deux malades ont malheureusement abandonné leur traitement d'elles-mêmes :

- l'une (obs. 13) en raison d'un mastodynies,
- l'autre (obs. 14) d'un syndrome dépressif au 5e jour du traitement

et chez qui on retrouvait dans les antécédents des cures de narcose.

La dernière malade (obs. 20) n'a été revue qu'une fois au 17e jour où il a été pratiqué une biopsie d'endomètre dont les résultats (voir plus loin) sont intéressants.

Nous attacherons à ce chapitre une étude rapide de la DYSTROPHIE OVARIENNE POLYKYSTIQUE qui est, après la dysménorrhée, une des indications majeures de la thérapeutique oestro-progestative, et qui nous semble mériter une place à part, dans le cadre des algies génitales.

Affection fréquente d'étiologie encore mal connue mais semble-t-il assez représentative d'un trouble PSYCHOSOMATIQUE de diagnostic parfois difficile.

De symptomatologie polymorphe, elle ne serait selon NETTER, "que la conséquence et non la cause d'un trouble neuro-circulatoire de la sphère génitale."

Douleurs pelviennes violentes, dysménorrhée, spanioménorrhée, anisoménorrhée, constituent les symptômes les plus fréquemment accusés. La perception de deux gros ovaires bosselés et indolores dont le volume varie suivant le rythme menstruel (classique ovaire "accordéon") oriente le diagnostic.

Le rôle du terrain prédisposant et de facteurs favorisants tels que des difficultés d'insertion sociale, familiale ou professionnelle n'est pas négligeable. FUNCK-BRENTANO disait qu'elle était aux confins des "douleurs" organiques et des névralgies essentielles et que dans son traitement l'action PSYCHOTHERAPEUTIQUE devait être associée à l'HORMONOTHERAPIE.

C'est bien là une perspective PSYCHOSOMATIQUE de la maladie et cette conception pathogénique est quelque peu étayée par les résultats obtenus avec les oestro-progestatifs : la mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien réalisée ainsi soulage ces malades sur le plan fonctionnel.

Cette efficacité est d'ailleurs confirmée à la Coelioscopie pratiquée au cours du traitement : celle-ci a montré dans quelques cas la DISPARITION des KYSTES, qui caractérisent la maladie.

Ainsi cette influence favorable se ferait sur plusieurs facteurs :

- 1 - des facteurs mécaniques, trophiques et vasculaires,
- 2 - des facteurs hormonaux par une meilleure synchronisation de la libération des gonadotrophines ou par des modifications de rapport simple des stéroïdes sexuels.

3 - Facteurs psychologiques, réalisant une espèce de "déconditionnement à la douleur" du fait de l'amélioration notable et immédiate apportée par ces composés.

C - HEMORRAGIES FONCTIONNELLES.

Problème non moins quotidien en pratique gynécologique; "hémorragies utérines survenant en dehors de la gravidité, sans rapport avec une lésion organique ou un trouble de la crase sanguine, elles sont généralement, mais non toujours la conséquence d'un déséquilibre hormonal bien souvent lié à une insuffisance lutéale". Sont donc éliminées, toutes lésions organiques telles que :

- lésion cervicale
- cancer du col
- cancer du corps utérin
- lésions des annexes
- grossesses ectopiques ou avortement banal.

L'apparition des oestro-progestatifs en a bouleversé le traitement réduisant la part du curettage, remplaçant les androgènes et leurs inconvénients.

Nous avons retenu dix observations de malades consultant pour hémorragies avec parfois des irrégularités menstruelles, souvent des cycles anarchiques qu'il était difficile de repérer.

Dans 6 cas (obs. 32. 33. 34. 35. 36. 39) il s'agissait d'une INSUFFISANCE LUTEALE :

- soit de la période pré-ménopausique (obs. 33. 34. 35)
- soit de la période post-pubertaire (obs. 32. 36. 39).

Parmi ces cas, 3 fois la courbe thermique était monophasique. Une fois, une biopsie d'endomètre a révélé un endomètre hypoplasique, folliculinique sans signe d'action lutéale. Dans un autre cas, 3 recherches de prégnandiolurie ont été négatives.

- Dans un cas (obs. 37) il existait des signes d'HYPERPLASIE MUQUEUSE de l'endomètre révélée par l'hystéro-salpingographie, hyperplasie consécutive à un accouchement 5 ans auparavant et qui constituait une excellente indication de la thérapeutique.

- Dans un cas (obs. 41) les métrorragies inter-menstruelles avec spanioménorrhée étaient dues à une DYSTROPHIE POLYKYSTIQUE (par insuffisance lutéale).

La prescription du FH 122 selon un calendrier thérapeutique et une posologie standard : 1 comprimé par jour du 5e au 25e jour, a suffi à régulariser les cycles dans la majorité des cas et à pallier à l'insuffisance lutéale. Des essais de cures courtes, 15e au 25e jour ont vu des résultats non moins satisfaisants. Les règles ont quelque peu diminué d'abondance et on a pu observer une HYPOMENORRHEE secondaire (obs. 40), mais aucune aménorrhée secondaire.

Les oestro-progestatifs, agiraient par la mise au repos de l'ovaire et l'inhibition de la sécrétion endogène d'oestrogènes, ainsi que par action abrasive directe du composé sur l'endomètre réalisant un véritable "CURETTAGE HORMONAL", peut-être aussi pour les corps les plus puissants à haute dose par une action HEMOSTATIQUE directe, avec une augmentation de certains facteurs de la coagulation (facteur VII - taux de fibrinogène).

Rapportons ici l'action favorable sur les BOUFFEES DE CHALEUR qui ont disparu rapidement lors du premier cycle, chez deux malades en période pré-ménopausique.

Les indications les meilleures sont donc les HEMORRAGIES FONCTIONNELLES de la :

- phase post-pubertaire,
- période pré-ménopausique,

et d'aucuns ont pu proposer même éventuellement un traitement systématique oestro-progestatif en période ménopausique afin de prévenir les hémorragies et le syndrome subjectif de climatère.

Observation	Age	Symptômes	Durée du traitement	Résultats
32. Mme MUL...	25 ans	Métrorragies intermenstruelles	3 cycles	++
33. Mme BRI...	46 ans	Ménopause	3 cycles	+++
34. Mme HUI...	53 ans	"	3 cycles	+++
35. Mme VIC...	49 ans	"	3 cycles	+++
36. Mlle GAR...	19 ans		4 cycles °	++
37. Mme HOR...	31 ans	Méno-métrorragies post pubertaires	1 cycle	+
38. Mme RAN...	26 ans $\frac{1}{2}$	Hyperplasie muqueuse	6 cycle	+++
39. Mlle OSS...	17 ans	Hémorragies fonctionnelles	2 cycles °	++
40. Mme SYL...	34 ans	Méno-métrorragies post-pubertaires	3 cycles	++
41. Mlle VIT...	19 ans	Métrorragies intermenstruelles	4 cycles °	++

HEMORRAGIES FONCTIONNELLES TRAITEES PAR LE FH 122

- à raison d'un comprimé du 5e au 25e jour
- ° marque traitement 1 comprimé du 15 au 25e jour

D - IRREGULARITES MENSTRUELLES. ANISO et SPANIOMENORRHEES.

Les malades consultant pour des hémorragies accusent parfois des irrégularités menstruelles, et même une spanioménorrhée.

Au cours de notre étude nous avons ainsi retenu 4 cas :

- obs. 23 : Spanioménorrhée isolée, d'installation récente et progressive.

- obs. 41 : métrorragies intermenstruelles associées à aniso et spanioménorrhée : DYSTROPHIE POLYKYSTIQUE OVARIENNE.

- obs. 32 : ANISOMENORRHEE avec signe d' INSUFFISANCE LUTEALE.

- obs. 38 : ANISOMENORRHEE par INSUFFISANCE LUTEALE.

La régularisation des cycles a été parfaite, les règles de privation survenant en moyenne 3 jours après l'arrêt de la cure longue cyclique de FH 122 prescrit à la dose d'un comprimé par jour du 5e au 25e jour.

E - SYNDROME PREMENSTRUEL .

Observation n° 21. Dans ce cas aucun résultat de la thérapeutique n'a été enregistré. Ce syndrome prémenstruel extrêmement accusé avait d'ailleurs résisté à toutes les autres thérapeutiques antérieures.

F - CYSTALGIES (1 cas) .

Par contre (obs. 22) le FH 122 a eu un effet spectaculaire sur des cystalgies rythmées par le cycle menstruel, survenant dans la seconde moitié du cycle.

G - INHIBITION DE LA CONCEPTION .

Nous apportons dans notre étude 8 cas où la contraception orale représentait la principale indication.

Mais il faut retenir le caractère TEMPORAIRE de cette indication, dans l'état actuel de nos connaissances ; cette véritable "STERILITE FONCTIONNELLE" ne saurait être que transitoire, et ne résoudre les problèmes en cause que pour un temps limité.

Le FH 122 a été prescrit pour des durées moyennes de 3 cycles (une fois 6 cycles).

1 - Dans 3 cas (obs. 24. 25. 31) il existait une indication médicale :

- HYPERTENSION ARTERIELLE sévère (obs. 24)
- NEPHROPATHIE HYPERTENSIVE (obs. 25)

mettant toutes deux en jeu le pronostic vital au cours d'une grossesse éventuelle.

- PROTEINURIE associée à une HYPERTENSION (obs. 31)

dans 1 cas (obs. 30) la patiente était mère de deux enfants atteints d'héréditaire ataxie cérébelleuse.

- 1 cas (obs. 29), les antécédents récents de septicémie à staphylocoques post-abortionum faisaient prescrire toute nouvelle grossesse dans l'immédiat.

- 1 cas (obs. 12), il s'agissait d'une nord-africaine, mère de 4 enfants chez qui le stérilet avait entraîné une périmérite.

- dans les 2 autres cas (obs. 26 à 27), il existait des motifs psychologiques : il s'agissait de ménages d'étudiants.

2 - Dans tous les cas l'EXAMEN GYNECOLOGIQUE était normal ; une vaginite à trichomonas et une périmérite ont été traitées préalablement. L'examen somatique particulièrement soigneux permit d'éliminer toute contre-indication.

Cependant la thérapeutique (obs. 28) instituée chez une malade porteuse de varices et ayant un stripping dans ses antécédents, n'a entraîné aucun trouble ni subjectif, ni objectif au niveau des membres inférieurs.

Pour les 2 patientes hypertendues graves (et l'on sait que l'hypertension artérielle est pour certains une contre-indication) il n'a pas été observé d'incident.

Les critères permettant d'apprécier l'action contraceptive sont peu nombreux :

I - Seule l'ABSENCE DE GROSSESSE à l'échelon statistique constitue la preuve formelle de l'efficacité de la contraception orale. Avec la majorité des oestro-progestatifs l'échec est évalué à moins de 0,5 % pour 100 années femme ; elle représente donc la méthode la plus sûre.

II - Les autres signes ne sont que des signes indirects : BLOCAGE DE L'OVULATION qui semble être le principal mode d'action des oestro-progestatifs. Un taux de PREGNANDIOL urinaire bas ou même réduit à des traces permet d'affirmer que l'inhibition de l'ovulation a été effective.

L'absence de CORPS JAUNE à la coelioscopie est un bon signe.

Au cours de notre étude les dosages hormonaux pratiqués 17 fois ont montré que le FH 122 était un excellent ANTIOVULATOIRE, en dépit de son faible dosage.

III - Enfin d'autres effets de la thérapeutique oestro-progestative peuvent venir renforcer l'effet contraceptif.

1 - Les modifications de la GLAIRE CERVICALE qui dressent un barrage à l'ascension des spermatozoïdes dans le col et les trompes.

2 - L'état atrophique de l'ENDOMETRE qui n'est pas propice à la nidation d'un œuf éventuellement fécondé (si le dosage des stéroïdes n'est pas bien adapté).

Les 13 biopsies de l'endomètre nous ont montré en effet que le FH 122 entraînait bien de telles modifications.

Le FH 122 peut donc être utilisé dans l'inhibition de la contraception:

- par son constant effet anti-ovulatoire,
- par les modifications de l'endomètre qui résultent de son administration,
- par les modifications physico-chimiques de la glaire cervicale.

Au terme de cette étude les principales indications du FH122 sont donc celles de tout oestro-progestatifs.

I - EN PATHOLOGIE GYNECOLOGIQUE

A - Les troubles du cycle menstruel

1 - Les troubles des règles

- Dysménorrhée
- Algies pelviennes fonctionnelles diverses
- Spanioménorrhée anisoménorrhée
- Aménorrhée

2 - Les hémorragies fonctionnelles

- de la puberté
- de la ménopause
- l'hyperplasie glandulo-kystique

B - Deux affections particulières

- 1 - La dystrophie ovarienne polykystique
- 2 - L'endométriiose (avec quelques réserves toutefois)

C - Troubles fonctionnels divers

- 1 - Troubles vasomoteurs de la ménopause et de la castration
- 2 - Syndrome prémenstruel
- 3 - Deuthéropathies régies par le cycle : Migraines, asthme, cystalgies.

II - CHEZ LA FEMME SAINTE

A - La prévention de la grossesse

B - Les menstruations différées.

PRINCIPALES INDICATIONS

du FH 122

- 2 -

ETUDE DES CYCLES SOUS TRAITEMENT .

RESULTATS BIOLOGIQUES

Les effets du FH 122 sur :

- 1 - la menstruation
- 2 - la courbe thermique
- 3 - le col et le vagin
- 4 - l'ovaire

sont similaires à ceux d'autres oestro-progestatifs.

Plus intéressante est à considérer son action :

- 5 - sur l'endomètre,
- 6 - les excrétions hormonales.

1 - ACTION SUR LA MENSTRUATION.

Le calendrier thérapeutique adopté (administration cyclique standardisée, du 5e au 25e jour du cycle) permet un parfait contrôle des cycles.

De façon générale, les CYCLES artificiels induits par des cures longues cycliques ont été de 26 à 29 jours, exceptionnellement plus de 30. Il en a été de même dans les rares cas de prescription du 15e au 25e jour.

Le flux menstruel, traduisant l'hémorragie de privation est apparu 1 à 3 jours après arrêt de la prise des comprimés.

Une malade (obs. 4) arrêtant d'elle-même le traitement en raison d'étourdissements, au 18e jour a vu ses règles apparaître dans les mêmes délais.

LES REGLES elles-mêmes ont été moins abondantes que des règles normales, et ont duré en moyenne 4 jours.

Dans un cas (obs. 22), hypoménorrhée secondaire (2 jours au lieu de 4).

Après arrêt de la cure oestro-progestative le premier cycle est parfois allongé, l'ovulation retardée, mais il est habituel que le fonctionnement ovarien reprenne ensuite normalement. Cependant le risque d'AMENORRHEE secondaire avec les produits les plus actifs ne semble pas négligeable.

II - ACTION SUR LA COURBE THERMIQUE.

Elle est intéressante à considérer :

- le plus souvent un décalage thermique net et significatif survient du 3e au 5e jour du traitement.

Deux fois la montée de la température fut rapide au 2e jour (obs. I. 41).

Puis la courbe se maintient en plateau à 37°, persistant 3 jours après la dernière prise pour s'abaisser rapidement à son niveau antérieur au moment des règles.

- parfois le tracé thermique est demeuré monophasique ; il semble bien qu'en dépit de l'inhibition effective de l'ovulation, il n'y ait pas eu d'apport suffisant d'élément "oestrogène progestérone" pour produire un décrochage avec plateau de type oestro-progestatif, pour autant que celui-ci serait fonction du terrain offert par la malade et aussi de la posologie employée.

Cette action sur la courbe thermique serait le reflet de l'action du produit à l'étage hypothalamique.

III - ACTION SUR LE VAGIN ET SUR LE COL.

Sur les frottis vaginaux pratiqués systématiquement en cours de traitement, on retrouve des cellules de type superficiel, groupées en amas, dont certaines prennent un aspect plicaturé, l'index caryopictotique oscille autour de 10 %.

IV - ACTION SUR L'ENDOMETRIE de la thérapeutique oestro-progestative.

Les aspects observés ne sont pas univoques. On note une grande variabilité d'un produit à l'autre, et pour un même oestro-progestatif l'aspect semble fonction de :

- la posologie
- du mode de prescription
- et peut-être même de la réceptivité propre de l'endomètre de telle malade par rapport à telle autre,

Ce serait un reflet fidèle de son action spécifique ou de la "personnalité biologique" d'un corps.

Les critères histologiques classiques sont difficiles à retrouver tous réunis dans leur développement.

En effet, selon FERIN "tout se passe comme si "les phénomènes habituels étaient accélérés.

- Le plus souvent sur un fond de prolifération statique peu intense mais continu, les glandes apparaissent précocément, petites et peu nombreuses sans sinuosité ; la vacuolisation épithéliale est pauvre en glycogène, puis elles régressent rapidement pouvant aboutir à l'ATROPHIE ENDOMETRIALE complète, "ATROPHIE par épuisement", avec risques d'aménorrhée secondaire. Très typique d'un état lutéinique normal, les artérioles spiralées ne parviennent jamais au développement complet.

- Caractéristique de l'action des progestatifs serait la REACTION INTENSE DU STROMA, régulière progressive et continue, aussi longtemps que le produit agit, réalisant vers le 12e - 15e jour un aspect PSEUDODECIDUIFORME, avec de nombreuses plages d'œdème du chorion et parfois des signes de dégénérescence des cellules.

Au total : stimulation très puissante des glandes aboutissant à une ATROPHIE. Réaction simultanée, intense et continue du stroma, réalisent l'apparition rapide d'une PHASE SECRETOIRE atypique qui est précoce, rapide et rapidement abortive. Le retour à la normale suivrait l'arrêt du traitement.

- 12 biopsie d'endomètre dont les résultats sont consignés dans un tableau ont été pratiquées, avec une posologie standard de 1 comprimé par jour en cure longue du 5e au 25e jour.

RESULTATS DES BIOPSIES D'ENDOMETRE SOUS FH 122

Observation	Date du cycle du traitement	R E S U L T A T S
5	9e jour 1er cycle	Stade intermédiaire atypique correspondant à l'endomètre au 16e jour sans oestro-progestatif.
6	23e jour 2e cycle	Endomètre atrophique avec état sécrétoire atypique.
7	26e jour 2e cycle	Stade folliculinique hypoplasique
11	24e jour 2e cycle	Stade progestatif involutif avec décidu- lisation du stroma et atrophie des glandes
12	14e jour 2e cycle	Stade progestatif atypique
20	7e jour 1er cycle	Stade intermédiaire correspondant au 16e jour du cycle normal avec de très nom- breuses glandes invaginées et des irrégu- larités sécrétoires. Le stroma est in- filtré de plusieurs foyers de cellules rondes.
25	22e jour 1er cycle	Stade progestatif involutif
28	8e jour 2e cycle	Stade folliculinique hypoplasique avec de très rares gouttelettes de glycogène.
35	20e jour 2e cycle	Endomètre atrophique de type sécrétoire.
36	22e jour 2e cycle	Aspect atrophique de l'endomètre, poly- peux par endroits, atrophique à d'autres avec quelques vacuoles sécrétoires.
41	22e jour 1er cycle	Endomètre au stade progestatif hypoplasique
39	23e jour 1er cycle	Stade progestatif atypique avec des glandes involuées.

Ainsi est mise en évidence l'extrême variabilité des résultats du traitement par le FH 122.

Deux aspects ont été cependant plus fréquents :

- hypoplasie de la muqueuse avec ou sans signe sécrétoire, repos mitotique et chorion peu vascularisé.
- stade progestatif involutif
- 2 biopsies d'endomètre précoces, 7e ,et 9e jour du cycle (obs. 20 et 5) ont révélé une muqueuse dégénérative fixée à un stade intermédiaire correspondant à un 16e jour d'un cycle normal.

- Particulièrement intéressant est l'aspect observé au 8e jour du second cycle. "Stade folliculinique hypoplasique avec de très rares gouttelettes de glycogène".

Ceci témoigne de l'extrême ACTIVITE du FH 122 sur l'endomètre. Non moins intéressant est celui noté au cours d'un traitement pour des troubles ménopausiques (obs. 36) , (une hystérogaphie avait montré des images de polypose) révélant :

- un endomètre bigarré polypeux par endroit, atrophique à d'autres, avec quelques vacuoles sécrétoires.

Ce fait confirme, en effet, qu'en période pré-ménopausique on agit plus sur le déséquilibre hormonal que sur la polypose ou les fibromes associés.

VI - ACTION SUR LES EXCRETIONS HORMONALES .

1 - Hormones ovariennes .

Il est avéré à l'heure actuelle que les progestatifs de synthèse ne sont pas éliminés sous forme de prégnañdiol dans les urines, lequel ne peut refléter que le taux de sécrétion endogène par le corps jaune de progestérone .

En 1960, BROWN et LORAIN ont montré chez deux malades dysménorrhéiques que de faibles doses de Norethistérone inhibent les sécrétions du corps jaune dans la deuxième moitié du cycle, alors que des doses plus fortes dépriment toute sécrétion ovarienne.

L'administration d'OESTRO-PROGESTATIF entraîne une chute de l'élimination des stéroïdes ovariens à des taux comparables à ceux de femmes castrées ou ménopausées, cette chute porte tant sur les oestrogènes dont les

2 pics du 14e et du 24e jour disparaissent, que sur le prégnañdiol urinaire dans la seconde moitié du cycle, traduisant la MISE AU REPOS de l'ovaire.

I - La prégnañdiolurie dosée 17 fois la plupart du temps au 22e jour du cycle, a été constamment abaissée à un taux moyen de 0,5 mg/24 h.

II - La folliculine dosée 4 fois : 2 fois 10 y/par 24 heures
 1 fois 25 y/par 24 heures
 1 fois 5 y/par 24 heures

2 - Gonadotrophines hypophysaires.

Les perfectionnements dans la technique de dosage permettent à l'heure actuelle des résultats moins discordants.

De fait, l'influence des oestro-pregestatifs sur l'excrétion semble dépendre de sa composition, des proportions relatives de ses deux composants et du calendrier utilisé.

Pour PINCUS il n'y aurait aucun parallélisme entre l'activité anti-ovulatoire d'un corps et son activité anti-gonadotrope.

La chute du taux de FSH total fut notée dans 4 cas, chute nette appréciable comparativement à des taux avant traitement chez des femme en période pré-ménopausique.

Observations	Prégnandirol (mg/24 h)	Folliculine (γ /24 h)
1	1	10 γ
2	0,65	
3	0,5	
4	2	
5	0	
6	0,2	
9	0,5	
19	0,8	
21	0,5	
26	0,5	10 γ
67	I	25 γ
30	0,7	
31	0,8	
33	Traces	
34	0,3	
38	I	
12	0,4	5 γ

	Observations	Avant traitement	Pendant traitement
	9		- à 3 US
	17	> 80 US	< 40 US
FSH	35	> 80 US	< 40 US
Totales	36	40 à 80 US	3 à 25 US

- 3 -

ETUDE DES INTOLERANCES ET DES EFFETS SECONDAIRES :

(Rappel des principales contre-indications des oestro- progestatifs)

Actuellement il n'existe pratiquement plus d'accidents comparables à ceux rapportés les premiers temps dans la littérature.

Il demeure pourtant un certain nombre d'intolérances et d'effets secondaires qui, du fait de leur relative fréquence sont importants à connaître : ainsi seront évités nombre d'abandons , souvent interprétés comme échecs de la thérapeutique qui gênent l'appréciation de son efficacité.

On saura ainsi prévenir la malade de leur éventualité et de leur caractère souvent transitoire, prendre quelques PRECAUTIONS, à même d'éviter la survenue de tels troubles ; enfin et surtout retenir l'absolue nécessité :

- d'un examen somatique et même psychologique complet, préalable à la prescription , ainsi que celle d'une surveillance clinique rigoureuse pendant le traitement.

Les INCIDENTS D'INTOLERANCE sont fréquents ; ce sont :

- des troubles digestifs
- des troubles neuro-sensoriels
- des incidents d'ordre psychologique
- et aussi , rarement aujourd'hui, l'acné.

Les MANIFESTATIONS SECONDAIRES ne sont pas rares, ce sont :

- des augmentations pondérales
- des mastodynies
- des troubles vaso-moteurs et vasculaires périphériques.

Quant aux hémorragies per-thérapeutiques, aux éventuelles répercussions sur les grossesses ultérieures (anomalies chromosomiques) elles sont à classer à part).

I - LES INTOLERANCES :

A - Les troubles digestifs particulièrement fréquents sont liés à la présence d'oestrogène dans la molécule.

Il s'agit habituellement de simples états nauséux plus que de vomissements. En dépit de leur caractère mineur, on les prévient en conseillant la prise vespérale, avant le coucher du comprimé.

Ils sont survenus chez 6 femmes traitées (obs. 1. 2. 7. 24. 34. 36). Apparaissant généralement les premiers jours du premier cycle, cédant spontanément en quelques jours, au grand maximum en fin du premier cycle. Ils n'ont entraîné aucun abandon ; dans un cas (obs. 24), une diarrhée associée aux nausées furent accusées par le malade. De fait il existait une importante dystonie neuro-végétative préalable qui entrava la poursuite du traitement.

B - Les troubles neuro-sensoriels : ce sont :

- DES CEPHALES, transitoires chez 2 patientes ; elles étaient associées à des nausées (obs. 6), à un état vertigineux (obs. 4 et 9).

- DES VERTIGES : la jeune patiente dysménorrhéique, âgée de 15 ans et demi (obs. 4) accusa lors du premier cycle une sensation d'étourdissement qui lui fit interrompre le traitement ; mais, malgré son jeune âge cette malade avait un passé gynécologique chargé et l'adaptation tant familiale que scolaire n'était pas particulièrement bonne.

- DES TROUBLES VISUELS : quelques cas ont été signalés dans la littérature ; ils seraient imputables à des thromboses veineuses locales. Au cours d'un traitement, par un autre oestro-progestatif, une de nos malades avait accusé à 2 reprises une sensation de "brouillard devant les yeux" ; de fait, avant d'imputer ces troubles à la thérapeutique comme le fit la patiente, on est à même de faire la part qui en incombait à une hypertension pré-existante.

C - Difficultés d'ordre psychologique :

Plus importantes qu'il n'est classique de le dire, bien souvent elles entravent la poursuite de la thérapeutique.

Il est fondamental d'apprécier avant la prescription :

- les antécédents

- le terrain

- l'équilibre ou le déséquilibre psychique ou neuro-végétatif.

En effet, le motif même de la consultation chez ces malades dites fonctionnelles est déjà sujet à caution : troubles de la puberté ou de la ménopause, dysménorrhée, algies pelviennes, syndrome prémenstruel, dyspareunie ou gravidophobie.... sont autant d'appel à la sollicitude du praticien qu'à la sûreté de son diagnostic.

Car il est vrai que chez bon nombre de femmes angoissées, caractérielles, névrosées ou névropathes, la thérapeutique est d'emblée vouée à l'échec. Pourtant, la survenue contemporaine du traitement chez des femmes apparemment saines et indemnes de tout passé psycho-pathologique, d'angoisse ou de complications psycho-névrotiques, n'est pas simple coïncidence.

Mais pour autant que les succès obtenus soient significatifs d'une "action physiologique adéquate", les échecs liés à des troubles psychologiques ne sont pas rares.

- le cas de cette malade (cas I0), frigide, dyspareuniqué et gravidophobique, consultant pour "dysménorrhée" et syndrome prémenstruel fut un échec en raison même de l'intensité de l'angoisse investie sur ces symptômes.

- une autre patiente (obs. I4) avait antérieurement subi des séances de narcose qui n'avaient apporté qu'une amélioration éphémère de la dysménorrhée. La survenue d'un état dépressif au 5e jour de la prise de FH 122 doit laisser circonspect à cet égard.

La survenue d'une FRIGIDITE secondaire chez une femme saine, sans antécédent notable et ayant consulté pour des ménorragies du post-partum ne fait que corroborer l'avis de divers auteurs de risques de TROUBLES de la LIBIDO, en plus ou en moins, semble-t-il.

D - Troubles cutanés :

L'action sur la peau et les phanères est connue : pourtant les faits sont en apparence contradictoires.

. Selon CHEVALIER, 5 % environ des femmes traitées par PINCUS auraient présenté chloasma et pigmentation cutanée, incidents liés à une action de type ANDROGENIQUE.

Deux malades ont accusé :

- l'une de l'acné (obs. 7)
- l'autre (obs. 23) une éruption éphémère au niveau du visage.

. CHANIAL, en France, quant à lui, dans un article récent préconise l'emploi des OESTRO-PROGESTATIFS dans le traitement de l'ACNE et de la SEBORRHEE féminine.

II - LES EFFETS SECONDAIRES .

A - Les augmentations pondérales :

En dehors de toute action anabolisante, les gains de poids sont couramment observés chez 7 à 58 % des femmes traitées selon les statistiques et les critères retenus.

Certains troubles métaboliques, telle une rétention hydro-sodée observée en expérimentation animale ont pu être incriminés : l'association oestro-progestative semble dénuée de toute action "cortison-like" importante. Des facteurs d'ordre psychologique ont été mis en cause.

- POLYPHAGIE, analogue à celle de l'état gravidique (particulièrement nette avec le progestatif isolé).

- ou DIMINUTION DE L'ANXIETE (PINCUS) due à la crainte de la survenue d'une grossesse.

Ces incidents, qui jettent souvent le discrédit sur la thérapeutique peuvent être limités :

- par le conseil des règles élémentaires HYGIENO-DIETETIQUES

- Mme I. BERNARD, associe, quant à elle, systématiquement de l'acide éthacrinique parfaitement toléré avec un effet favorable sur la courbe pondérale.

Enfin, il faut surveiller plus particulièrement les femmes ayant tendance à l'embonpoint et leur demander de suivre un REGIME HYPOCALORIQUE STRICT.

De fait, les variations de poids sont toujours modérées et ne dépassent pas celles observées parfois en période prémenstruelle.

Parmi les 42 femmes traitées, 10 ont accusé un gain de poids de 500 g à 2 kg, 5, supérieur à 1 kg (obs. 7. II. 15. 36. 40). Chez deux malades un AMAIGRISSEMENT a même été observé (2 kg) (obs. 23.10).

Syndromes traités	Nombre de cas traités	Troubles digestifs	Céphalées Acné	Vertiges	Troubles vaso-moteurs	Mastodynie	Prise de poids
Dysménorrhées	12	2	2	2	1 (11)		500 g: (1) 1 kg: (7) 2 kg: (11)
Algies pelviennes	8				1 (17)	2 (13) 15	500 g (19) 1 kg: (15)
Hémorragies fonctionnelles	10	2			1 (35)		500 g : (35) 1 kg: (30,36) 2 kg: (43)
Inhibition de l'ovulation	8	1			1 (30)	2 (39) 40	
Syndrome pré-menstruel	1					1 (21)	
Spanioménorrhée	1						
Aménorrhée	1						
Cystalgies	1						
Total	42	6	2		4	5	8

INTOLERANCES • EFFETS SECONDAIRES

sous traitement par FH 122

B - MASTODYNIE : 10 à 29 % des cas selon les statistiques, elle serait le fait de l'oestrogène. Les femmes traitées accusent volontiers une sensation de gonflement douloureux des seins. PINCUS, cité par CHEVALIER au cours d'une étude systématique n'a noté aucune augmentation de volume dans 80 % des cas.

Par contre, COLLIN et collaborateurs (de Montpellier) ont publié des travaux prônant la thérapeutique oestro-progestative pour la cure de mastoses dans le but de freiner l'hyper-oestrogénie responsable les effets furent appréciables sur le volume des kystes et sur les manifestations pigmentaires associées.

- 5 femmes traitées par le FH 122 ont accusé des douleurs mammaires (obs. 13. 15. 21. 40. 41).

- Dans 3 cas elles furent parfaitement supportées,

- Dans 2 autres cas (obs. 13 et 21) elles furent rendues responsables de l'abandon.

On notait chez chacune de ces patientes, l'existence d'une importante dystonie neuro-végétative préalable, responsable elle aussi semble-t-il de l'échec relevé au cours du traitement d'un syndrome PREMENSTRUEL (obs. 13) lequel représente pour certains une indication.

C - Troubles vaso-moteurs et vasculaires périphériques.

A l'exclusion des accidents thrombo-emboliques (dont JORDAN en 1951) rapporta le premier cas - et dix mille ensuite ont été rapportés dans la littérature), qui doivent laisser EXTREMEMENT PRUDENT, chez les malades ayant présenté des incidents liés aux troubles de la coagulation ; les incidents d'allure veineuse sont rares.

- 4 malades ont accusé des DOULEURS dans les mollets (obs. 11, 17. 35. 30), éphémères, sans signes objectif locaux, et ayant disparu spontanément.

Et même, à titre de mesure anti-conceptionnelle urgente (chez une nord-africaine, déjà mère de 6 enfants), et qui ne supportait pas le stérilet, le FH 122 prescrit malgré l'existence d'un STRIPPING pour varices dans les antécédents, n'a entraîné aucun trouble ni subjectif, ni objectif.

D - Vaginites :

Leur fréquence a été soulignée par WALSH.

MERGER et COHEN dans un colloque récent ont insisté sur l'éventualité de CANDIDOSE VAGINALE.

HEMORRAGIES PER-THERAPEUTIQUES

Méritant une place à part parmi les effets secondaires, elles sont vraisemblablement liées aux dosages respectifs et au rapport de l'oestrogène et du progestatif.

Leur fréquence, évaluée par RICE WAY de 3,2 à 17,5 % est variable essentiellement selon l'oestro-progestatif.

Survenant surtout au cours du premier cycle de traitement beaucoup plus rares ensuite, elles sont inversement proportionnelles à la posologie, d'où l'intérêt des FAIBLES DOSAGES de complexe hormonal.

Ainsi leur FAIBLE INCIDENCE, semble-t-elle un REFLET FIDELE à la fois:

- de l'EFFICACITE et
- de l'INOCUITE du stéroïde utilisé compatible avec un cycle menstruel normal.

Il importe de prévenir la femme de leur éventualité ; dans bon nombre de cas, elles ne devraient pas entraver la poursuite de la thérapeutique, et s'il est besoin, la dose doit être, au contraire, augmentée.

Les "INCIDENTS" HEMORRAGIQUES observés sont de 2 ordres :

- "Les METRORRAGIES VRAIES", "Break-Through Bleeding" des anglosaxons.
- "Les PETITS SUINTEMENTS" hémorragiques (spotting) minimes dans leur quantité et brefs dans leur durée.

Dans le tableau récapitulatif, nous avons tenté de faire apparaître leur fréquence qui se révèle ici MINIME (environ 4 %) et surtout leur répétition en fonction des divers syndromes traités, certains auteurs ayant mentionné leur plus grande fréquence au cours du traitement des hémorragies fonctionnelles.

En fait, il nous est difficile de conclure ici, en raison de leur rareté au cours de notre étude.

- 2 spotting (obs.) chez des malades prévenues n'ont eu aucun retentissement sur la poursuite du traitement.

Quant aux deux cas de métrorragies ils peuvent prêter à discussion (certaines hémorragies per-thérapeutiques seraient liées, on le sait, à l'omission de la prise d'un comprimé).

Syndromes traités	Nombre de cas	Nombre de malades		Nombre de cycles
		Métrorragies	Spotting	
Dysménorrhées	12	1 (14)		21
Algies pelviennes	8		1	14
Hémorragies fonctionnelles	10		1	32
Inhibition de la conception	8			27
Syndrome prémenstruel	1			1
Spanioménorrhée Aménorrhée Cystalgies	3	1		4
	42	2	2	99

HÉMORRAGIES PER-THERAPEUTIQUES

sous FH 122

Ainsi, chez la malade DYSMENORRHEIQUE (obs. 4) les métrorragies sont survenues au 16^e jour du second cycle. Il est possible que celle-ci ait arrêté sa thérapeutique d'elle-même, ainsi qu'elle l'avait fait au premier cycle en raison de vertiges ressentis, le doute persiste.... On notera, en outre, que les premières règles avaient été très hémorragiques au point d'entraîner une étude de la crase sanguine.

Chez une autre patiente (obs. 22) consultant pour des "CYSTALGIES" et une hypoménorrhée, les métrorragies sont survenues au 7^e jour du second cycle. Sont-elles imputables à la thérapeutique ou à une erreur, nous ne saurions affirmer car cette malade a été perdue de vue.

Il paraît ainsi certain, du moins au cours de notre étude que l'administration de FH 122 soit parfaitement compatible avec un cycle apparemment normal, l'incidence d'hémorragies étant pratiquement nulle ici.

REPERCUSSION SUR LES GROSSESSES ULTERIEURES

A LONG TERME, outre le problème de la reprise de l'activité ovarienne, après arrêt du traitement, qui se poserait comme nous l'avons déjà vu, UNE QUESTION A ETE SOULEVEE récemment par CARR aux Etats-Unis, celle des ANOMALIES CHROMOSOMIQUES, dans les grossesses qui surviennent après arrêt du traitement.

Etudiant 9 cas d'avortements dont 3 provoqués après thérapeutique oestro-progestative il retrouve :

- 5 CARYOTYPES ANORMAUX dont 1 dans une fausse-couche provoquée. Il pense que les malformations ovulaires seraient telles, même à un stade très précoce, que la gestation ne pourrait en général évoluer.

Ceci expliquerait que l'on n'ait pas observé de malformations foetales susceptibles d'être rapportées à la thérapeutique oestro-progestative au cours de ces dix dernières années.

HERVE estime quant à lui, que dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement, le pourcentage de malformations triplerait. Ce danger lui paraît si important qu'il préconise un autre mode de contraception durant un trimestre environ avant d'autoriser la survenue d'une nouvelle grossesse.

RAPPEL DES PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS

MEDICALES ou GYNECOLOGIQUES, elles sont importantes à connaître et actuellement bien codifiées.

I - LES CONTRE-INDICATIONS MEDICALES .

Elles sont de deux ordres : absolues
relatives.

A - Absolues : ce sont :

1 - Les anomalies HEPATIQUES graves, héréditaires ou acquises.

Les accidents sont rares, quelques cas seulement d'ictère cholestastique ont été rapportés, mais ils peuvent être graves. On a souligné récemment la similitude de certaines de ces "jaunisses" avec celles présentées au cours de la grossesse.

Il ne semble pas que l'ictère catarrhal, bénin, sans séquelle, puisse être considéré comme une contre-indication.

2 - L'EPILEPSIE dans toutes ses formes. Et l'on connaît la relative fréquence non négligeable de l'épilepsie cataméniale en dehors de tout traitement.

3 - LES ANTECEDENTS THROMBO-EMBOLIQUES ou de phlébites à répétition constituent une contre-indication à respecter. Plusieurs articles publiés font état de la modification de la crase sanguine sous traitement et de l'augmentation de certains facteurs de la coagulation (SHERWOOD, BREHM, ROCK),

B - Relatives.

1 - L'EXISTENCE DE VARICES non traitées ou après traitement. Le clinicien est seul juge des risques encourus, se basant sur :

- l'âge de la malade
- son état général
- les tares éventuelles associées

2 - L'HYPERTENSION ARTERIELLE.

Ce fait est très controversé . Toutefois l'hypertension semble, lorsque l'on n'en tient pas compte, pouvoir grever le pronostic fonctionnel. Peut-être peut-on d'ailleurs comparer cette action néfaste pour certains de la thérapeutique oestro-progestative à celle exercée par la grossesse chez les hypertendus, mais l'indication contraceptive dans les néphropathies sévère demeure.

3 - LE DIABETE en tant que maladie métabolique générale doit faire réserver quelque peu l'usage des oestro-progestatifs, en raison de différents risques possibles, ne serait-ce que le gain de poids ou l'inter-action sur le métabolisme glucidique.

4 - TOUTE AFFECTION GENERALE NEOPLASIQUE en limite d'emploi, en théorie. Mais il est parfois difficile, chez certaines malades particulièrement menacées de ne pas retenir cette méthode contraceptive reconnue de loin comme la plus efficace. La contre-indication formelle de toute nouvelle grossesse peut amener à peser le pour et le contre de telle attitude.

5 - LES ANTECEDENTS DEPRESSIFS GRAVES.

Il faut ici souligner particulièrement que les AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES graves, en évolution même traitées, doivent être considérées comme une contre-indication à respecter. La greffe d'INCIDENTS DEPRESSIFS GRAVES OU DE BOUFFEES D'ANGOISSE chez des femmes apparemment indemnes de tout passé psycho-pathologique ne semble pas être pur effet du hasard.

Cet effet contraste cependant avec l'influence bénéfique de la thérapeutique sur la gravidophobie de bon nombre de malades.

II - LES CONTRE-INDICATIONS GYNECOLOGIQUES.

A - TOUTE LESION PUREMENT ORGANIQUE de l'appareil génital, où l'indication peut être chirurgicale.

B - LES LESIONS NEOPLASIQUES : l'action cancérigène des stéroïdes synthétiques est fort controversée et il n'existe pas de preuve formelle à cet égard.

Parfois même, certains auteurs utilisant des doses ENORMES de l'ordre de 60 mg/pro/dié ont-ils pu les utiliser à titre curatif en particulier dans le cancer du sein (SONKIN, COUDEYRAS), ou à titre préventif d'une rechute d'un néoplasme avancé. Deux points sont restrictifs, ils furent employés :

1 - chez des femmes, APRES LA MENOPAUSE

2 - la posologie élevée nécessaire ne serait pas dénuée de risque d'HEPATO-TOXICITE.

a - Le cancer du col utérin :

Des frottis systématiques de dépistage doivent être pratiqués. En fait, PINCUS, cité par CHEVALIER, aurait constaté au cours d'une étude systématique, chez plusieurs centaines de femmes que le nombre de frottis suspects (classe III) serait moins nombreux :

1 - chez des femmes prenant des contraceptifs (2I à 28 %)

2 - que chez celles utilisant des moyens mécaniques de contraception, diaphragmes : 54 % - stérilet : 72 %, cependant que le pourcentage de frottis suspecte augmente avec la durée de la contraception, mais cependant beaucoup moins dans le premier groupe que dans le second. Enfin le nombre de diagnostics de cancer sur biopsie aurait été inférieur dans le premier groupe par rapport à un groupe témoin.

b - des constatations analogues ont été faites à propos : du cancer de l'endomètre, du cancer du sein. Il n'existe donc aucune preuve formelle de l'action cancérogène de ces corps. Et l'on peut s'interroger sur leur éventuelle action préventive ; leur efficacité thérapeutique dans les cancers génitaux reste encore à déterminer.

c - Enfin et surtout LA GROSSESSE qui demeure pour NETTER et Y. SALOMON UNE CONTRE-INDICATION FORMELLE, en raison de la possibilité de virilisation foetale que les progrès récents accomplis n'ont pas réussi à éliminer formellement. Le recul manque encore depuis que les travaux de WILKINS et collaborateurs ont attiré, en 1960, l'attention à ce sujet. La prudence réclamera de n'entreprendre de traitement que 5 jours seulement après la date des dernières règles.

Ainsi la thérapeutique oestro-progestative n'est-elle pas une panacée universelle :

Dans certains cas, il faut savoir la refuser catégoriquement alors qu'en d'autres circonstances, il faut savoir en nuancer les contre-indications.

C'est dans ces conditions seulement que le traitement ne sera entravé par AUCUN ACCIDENT MAJEUR.

- III -

MODE D'ACTION - PHYSIOPATHOLOGIE

Les points d'impact des oestro-progestatifs semblent nombreux que ce soient :

- les récepteurs périphériques, l'endomètre, le col, le vagin, et les trompes de Fallope,
- ou l'ovaire, DICZFALUZY a fait récemment le point à ce sujet.

Mais le MECANISME INTIME de l'efficacité des stéroïdes sexuels synthétiques, que reflètent l'inhibition de l'ovulation et la diminution des sécrétions ovariennes demeure encore quelque peu obscur.

Jusqu'à présent, on considérait ces deux faits comme déterminants de l'action thérapeutique alors qu'ils ne sont peut-être à l'opposé que le résultat d'un impact plus haut situé. Ils ne résument pas, en effet la physiopathologie induite par ces corps ou leurs métabolites.

Ce sont les résultats cliniques et biologiques de la thérapeutique oestro-progestative qui ont pu contribuer à faire se lever le jour sur la complexité et la finesse de la régulation hypothalamo-hypophysaire du cycle menstruel normal.

EN PRATIQUE, on s'est longtemps heurté à 3 difficultés :

1 - Difficulté d'isolement, de purification et de dosage des hormones tant gonadiques que gonadotropes.

2 - Difficultés d'élucider le métabolisme de ces corps synthétiques. Agissent-ils sur les récepteurs périphériques par eux-mêmes ou par leurs métabolites ? en quel terme exercent-ils une action ? haute, centrale ?

3 - Difficulté de les classer en groupe homogène, chaque corps semble avoir, en effet, une "PERSONNALITE BIOLOGIQUE" propre (NETTER). Ceci expliquerait la discordance parfois importante des résultats observés.

En théorie, trois hypothèses peuvent être envisagées :

- Antagonisme thérapeutique des stéroïdes sexuels synthétiques avec les sécrétions physiologiques ovariennes, par un phénomène d'inhibition compétitive entre ces corps de formule chimique très voisine. Mais alors, à quel niveau ?

- Inhibition substitutive très voisine de la précédente où interviendraient les notions de chronologie, de rapports, d'équilibre hormonal.

- Action simple, directement à la périphérie.

Dans l'état actuel des connaissances, encore très fragmentaires que nous avons à ce sujet, il est difficile de "généraliser" et d'émettre un système qui emporterait la conviction.

Nous rappellerons d'abord les conceptions que l'on a actuellement sur la physiologie du cycle menstruel normal avant d'aborder la physiopathologie de la thérapeutique oestro-progestative.

A - CLASSIQUEMENT, il était admis que la gonade était sous contrôle hypophysaire, comme les autres glandes endocrines.

La sécrétion ovarienne était constamment adaptée et réajustée par un phénomène de "FEED BACK" des stéroïdes circulants sur la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires. Ce schéma physiologique, simple et commode ne rendant cependant qu'imparfaitement compte de certains faits :

1 - LA SYNCHRONISATION harmonieuse et CYCLIQUE des chaînes successifs assurant le relais entre hormone et récepteurs.

2 - LES REPERCUSSIONS, souvent nocives depuis longtemps constatées, des émotions ou de STRESS divers, sur la SPHERE GENITALE, chez la femme, voire même de stimuli-neuro-sensoriels (par exemple influence de la lumière sur l'activité ovarienne de la ratte).

3 - L'ACTION BENEFIQUE des stéroïdes sexuels synthétiques, qui agissent paradoxalement en créant, artificiellement, un état pathologique.

Aussi a-t-on été amené à modifier certaines conceptions de la régulation du CYCLE MENSTRUEL.

B - ACTUELLEMENT. Il est avéré que c'est au niveau de l'hypothalamus que sont intégrées les données fournies par la périphérie (taux des stéroïdes sexuels circulants) et qu'est élaborée et transmise la commande qui doit adapter la sécrétion hypophysaire.

1 - LE RYTHME CYCLIQUE HARMONIEUX des phénomènes participant au cycle menstruel semble assuré par l'HYPOTHALAMUS qui fonctionne à la manière d'un "NEUROSTAT" en contrôlant les sécrétions hypophysaires.

a - Les expériences déjà anciennes de mischotomie (section de la tige pituitaire) ont mis en évidence le rôle du système porte dans le RELAIS HUMORAL hypothalamo-hypophysaire.

b - On est parvenu à localiser chez l'animal de laboratoire des zones précises au sein de l'hypothalamus commandant la sécrétion des stimulines :

- par des expériences de stéréotaxie,
- et par l'injection de broyats de zones bien délimitées.

c - Les MEDiateurs HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES longtemps interprétés comme des transmetteurs synaptiques classiques, (adrénaline, acétylcholine), semblent bien être en réalité d'authentiques hormones de nature peptidique. Les "gonadotrophines - releasing-factor" (RF). L'existence de releasing-factor, l'un pour L.H. (L.H.R.F.), l'autre pour F.S.H. (F.S.H.R.F.) est attestée par de nombreux travaux. Deux noms sont plus particulièrement attachés à ces découvertes, MAC-CANN et GUILLEMIN.

Il paraît démontré, chez l'animal, que le stimulus électif de ces zones "chémo-sensibles", déclenchant le mécanisme du feed back est le taux des stéroïdes circulants, ou leur rapport. C'est ainsi que l'alternance régulière de feed back négatif ou positif des hormones ovariennes sur l'hypothalamus détermine la CHRONOLOGIE du cycle menstruel.

- dans un premier temps, croissance et maturation du follicule sous l'influence morphogénétique de la F.S.H.

- puis brusque décharge ovulatoire de L.H., admise par beaucoup affirmée par certains, en milieu du cycle.

- enfin phase endocrinienne préparant les récepteurs périphériques à une éventuelle nidation d'un oeuf fécondé.

- l'action des gonado-stimulines d'ailleurs (KITTY PONSE) n'est pas uniquement morphologique "elles agiraient aussi au niveau de la synthèse ova-

rienne des hormones "inhibent, activant, voire simplement modifiant la synthèse des enzymes protéiques nécessaires à l'aromatisation des cycles A et B".

2 - L'ACTIVITE HYPOTHALAMIQUE est sous l'influence :

- du RHINENCEPHALE, centre archaïque régulateur des instincts et de la vie végétative et de

- la formation réticulée du tronc cérébral, système d'intégration de la plupart des activités du système nerveux central.

Ainsi, en réponse au second problème posé, pourrait s'expliquer le retentissement éventuel sur la sphère génitale et la fonction ovarienne des émotions et de stress si minimes soient-ils, par un système NEURO-HORMONAL. Ce lien entre les formations nerveuses sus-jacentes permet aussi d'envisager l'influence du PSYCHISME et de l'ENVIRONNEMENT sur la fonction gonadique.

L'HYPOTHALAMUS serait alors à considérer comme "l'élément charnière" entre le SOMATIQUE et le PSYCHOSOMATIQUE.

C'est la "levée de l'inhibition hypothalamique" maintenue jusqu'à la puberté par des formations situées selon certains auteurs au niveau des tubercules mammillaires, qui activant l'ovaire déclencherait l'apparition des premières règles.

Par des phénomènes de FEED BACK cette activité ovarienne se trouverait réglée avec une telle précision que d'aucun ont pu parler "d'HORLOGE HYPOTHALAMIQUE" (GREENBLATT, hypothalamic o'clock). L'emballement de l'hypothalamus à l'instant où il cesse d'être périodiquement inhibé par les sécrétions d'un ovaire sénescant entraînerait le molinien climatérique. Ces deux étapes physiologiques confinant parfois au pathologique que sont la puberté et la ménopause permettent d'envisager la suspension de l'activité ovarienne à deux niveaux :

1 - soit comme lors de la ménopause au niveau de l'ovaire, ce que réaliserait la castration et que détermine peut-être pour certains, par leur action locale, les composés oestro-progestatifs.

2 - soit comme au cours de la phase pré-pubertaire au niveau de l'hypothalamus et il semble que ce soit là le point d'impact essentiel des oestro-progestatifs.

Ces conceptions que l'on a actuellement de cette régulation hypothalamique, incitent à penser que la moindre perturbation apportée :

- dans la CHRONOLOGIE des phénomènes

- dans l'EQUILIBRE ET LE RAPPORT HORMONAL à un niveau quelconque de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien soit à même d'entraver le processus menstruel.

Aussi peut-on concevoir la richesse de la pathologie ovarienne "aux facettes multiples".

3 - Ainsi, également peut-on envisager en ce qui concerne les OESTRO-PROGESTATIFS diverses modalités éventuelles de leur mode d'action. On peut concevoir, en effet, à la lumière de l'expérimentation animale que l'APPORT EXOGENE de stéroïdes sexuels synthétiques selon des proportions et un calendrier arbitrairement choisi puisse perturber la sécrétion et la décharge des gonado-stimulines ainsi que leur rapport. Ceci, par l'intermédiaire des ZONES HYPOTHALAMIQUES sensibles (chemo-récepteurs) à la moindre variation du taux des stéroïdes sexuels qu'ils soient physiologiques ou synthétiques. Plus que l'inhibition totale ce serait la rupture de l'équilibre F.S.H.-L.H. qui expliquerait que la maturation et la rupture folliculaire ne puisse plus se produire normalement.

Il est certain aujourd'hui que les OESTROGENES administrés à des doses non plus physiologiques mais pharmacodynamiques agissent par un feed-back négatif sur les centres hypothalamiques responsables de la sécrétion de F.S.H. et surtout de L.H. Le stimulus électif de la sécrétion des releasing factors étant la chute du taux des oestrogènes circulants selon GREENBLATT.

A doses fortes, ils empêchent l'hypophyse de stocker assez de L.H. pour la libérer en une brusque décharge ovulatoire - à des doses encore plus fortes les oestrogènes inhibent la totalité des COMMANDES HYPOTHALAMIQUES de l'activité gonadotrope.

A - Chez l'animal :

- MARTINI et FRASCHINI ont démontré récemment chez la ratte que cette inhibition oestrogénique se faisait bien au niveau de l'hypothalamus, entraînant une diminution de la synthèse et de la sécrétion de F.S.H. RF et de L.H.R.F.

- GREENWALD cité par MAUVAIS JARVIS a essayé de déterminer le rôle respectif de l'oestrogène et du progestatif de cette action chez le hamster en comparant le mécanisme d'action du NORETHYNODREL et du MESTRANOL : l'oestrogène inhibe la croissance folliculaire contrôlée par la F.S.H. alors que le Norethynodrel n'a d'action que sur le pic ovulatoire de L.H.

B - Chez la femme :

Selon MAUVAIS JARVIS ce serait par un mécanisme similaire qu'une dose minime d'oestrogène, de progestatif ou d'association administrée dès le début du cycle, modifierait le rapport oestrogène sur progestérone.

L'inhibition effective de l'ovulation par l'administration d'ETHINYL OESTRADIOL à dater du 6e jour a été confirmée par NETTER à 2 reprises et GUEGUEN.

- inhibition certaine à la dose de 100 y par jour,
- probable à la dose de 80 y
- plus aléatoire à la dose de 50 y.

L'inhibition par les PROGESTATIFS s'est révélée par contre être facultative, fonction de :

- la dose employée
- du calendrier choisi
- et du corps utilisé.

Mais en dépit de ces quelques données expérimentales qui permettent d'aboutir à quelques conclusions, un problème demeure entier, celui du METABOLISME de ces corps.

Dans doute a-t-on pu rapporter (ALVIN et PAUSEN) que les VOIES METABOLIQUES des progestatifs NORSTEROIDES et DERIVES SUBSTITUES de la progestérone différaient. Les premiers seraient convertis en oestrogènes in vivo alors que les autres ne le sont pas.

BROWN ENGEL aurait identifié l'ETHINYL-OESTRADIOL comme métabolite du NORETHISTERONE.

Par ailleurs, en clinique, on a pu obtenir chez une femme castrée un cycle artificiel par l'administration isolée, à raison de 5 mg par jour d'un progestatif de synthèse le : 8122 CB. Ceci laisse envisager pour MAXWELL ROLAND, l'EXISTENCE d'un MAILLON OESTROGENIQUE dans la chaîne de dégradation du progestatif en question.

AU TOTAL, les motions dont nous disposons actuellement sur le déterminisme biologique et neuro-hormonal du cycle menstruel ne permettent de se faire qu'une idée très approximative du "mécanisme intime" par lequel les stéroïdes sexuels synthétiques interviennent au cours de celui-ci. Les diverses données tant expérimentales que cliniques ne permettent pas de résoudre ce problème en une perspective synthétisée.

1 - Perturbation du feed-back physiologique à l'étage hypothalamique par l'apport exogène de stéroïdes synthétiques qui s'ajoutent aux sécrétions ovariennes ou pallient à leur insuffisance ?

2 - Suppression de la transmission neuro-hormonale aux doses les plus élevées, ainsi que de toute la chaîne de réactions qui en découlent ? Tout semble se passer comme si "l'ETAPE OVARIENNE" du cycle hypothalamo-hypophyse ovarien était court-circuitée.

La gonade devient quiescente, non fonctionnelle :

- ne produit plus de gamète (inhibition de l'ovulation)
- perd toute activité endocrinienne faute de sollicitation.

Selon le même mécanisme des doses plus faibles de composés oestro-progestatifs ne perturberaient le feed back qu'incomplètement et peut-être à des niveaux différents, qu'ils soient hypothalamo-hypophysaires, ou hypophyso-ovariens, expliquant ainsi les divergences tant cliniques que biologiques, échappement ovulatoire, taux de gonadotrophines "sub-normaux".

Pour certains peuvent être incriminés dans ces divergences :

- la PERSONNALITE BIOLOGIQUE du progestatif
- le schéma thérapeutique et la dose utilisée, ainsi même
- la SUSCEPTIBILITE INDIVIDUELLE de chaque femme envers un tel corps.
- peut-être même une action directe sur l'ovaire (LUNENFIELD).

Enfin, outre les problèmes techniques, biochimiques et biologiques, un problème demeure :

DANS QUELLE MESURE PEUT-ON EXTRAPOLER A LA FEMME LES RESULTATS OBTENUS CHEZ L'ANIMAL ?

Claude BERNARD disait déjà "La généralisation seule peut constituer la science....".

C O N C L U S I O N S

I - Au terme de cette étude dont les résultats ne font que corroborer ceux déjà publiés à l'étranger, les effets thérapeutiques nous ont semblé s'avérer parfaitement appréciables dans les troubles fonctionnels étudiés.

- très intéressants dans les DYSMENORRHEES et les algies pelviennes.
- excellents dans les HEMORRAGIES FONCTIONNELLES de la puberté et de la ménopause,
- constants dans la régulation du cycle des ANISO-MENORRHEES et SPANIO-MENORRHEES.

Ainsi :

- les cas de DYSTROPHIE SCLERO-KYSTIQUE-ovarienne ont remarquablement bénéficié du traitement.
- un KYSTE OVARIEN ENDOMETRIOSIQUE a diminué de volume, la malade étant par ailleurs très améliorée.
- LES TROUBLES VASO-MOTEURS de la ménopause, ainsi que les CYSTALGIES cataméniales ont disparu sous FH 122.

Enfin : AUCUNE GROSSESSE n'est survenue chez les 42 malades traitées,

Par contre, les résultats observés dans le syndrome prémenstruel ne nous ont pas paru concluants.

- LES FACTEURS D'ECHEC de cette thérapeutique, mise à part une origine purement psychologique, se sont limités à l'existence préalable d'une dystonie neuro-végétative.

LES INCIDENTS minimes prévisibles ont été ceux inhérents à tout oestro-progestatif ; toutefois, les hémorragies per-thérapeutiques ont été particulièrement rares.

II - Le FH 122 s'est révélé un oestro-progestatif particulièrement efficace :

- il semble inhiber toute sécrétion ovarienne avec chute des oestrogènes urinaires, traduisant la mise au repos de l'ovaire,
- son pouvoir anti-ovulatoire est certain, comme en témoigne l'effondrement constant de la prégnandiolorie.
- l'action ANTIGONADOTROPE nous est apparue dans tous les cas où son étude a pu être faite.
- L'ENDOMETRE, d'aspect éminemment variable manifeste cependant une certaine tendance à l'atrophie sans influence nette sur les règles de privation.

L'ORIGINALITE de cette association d'une grande sécurité d'emploi, tient en fait à la présence d'un nouveau progestatif.

CE PROGESTATIF :

- avec l'éthinyl oestradiol s'est révélé efficace à la dose d'un DEMI-MILLIGRAMME pro-die, dose la plus faible de stéroïde synthétique utilisée jusqu'à ce jour.
- seul agent thérapeutique singulièrement actif : 5 mg administrés durant 20 jours ont pu induire des règles chez une femme castrée . Ce fait laisse envisager un effet oestrogénique toujours possible de ce corps ou d'un de ses métabolites (M. ROLAND).

Le FH 122, lui-même prescrit pour des bouffées de chaleurs accompagnant une aménorrhée au Misulban, a entraîné des règles de privation.

III - Ainsi, il est désormais facile en clinique, d'induire des CYCLES ARTIFICIELS par la prise orale régulière et cyclique de composées OESTRO-PROGESTATIFS , mais il s'avère en revanche beaucoup plus délicat d'intervenir arbitrairement sur l'enchaînement harmonieux des phénomènes physiologiques du cycle menstruel, en en excluant ce maillon essentiel que représente l'ovulation. Cette mise au repos de l'ovaire crée un état, en fait aux confins de la physiopathologie.

Le mode d'action de ces stéroïdes sexuels demeure mal élucidé. Tout semble indiquer que c'est en PERTURBANT les "feed-back" physiologiques qu'ils inhiberaient la COMMANDE HYPOTHALAMIQUE.

C'est à ce niveau en effet que semblent être intégrées les données tant HUMORALES que NERVEUSES.

Ainsi la sphère génitale se trouve-t-elle placée par l'intermédiaire de l'hypothalamus sans la dépendance tant du rhinencéphale (cerveau instinctuel et sexuel) que de la rétículo.

Ceci peut jeter une certaine lueur sur le mode d'interaction possible entre la vie instinctuelle et émotionnelle d'une part, et la vie génitale d'autre part.

Ainsi s'expliquerait l'effet remarquable des oestro-progestatifs, "véritables TRANQUILLISANTS GYNECOLOGIQUES" sur certains troubles PSYCHOSOMATIQUES et leur totale inefficacité sur les troubles d'origine purement psychologique.

L'avènement des oestro-progestatifs a contribué à tourner une page en gynécologie et ouvert à un chapitre de NEURO-ENDOCRINOLOGIE, actuellement en pleine évolution.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

J. HUGUIER

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ALVIN-PAULSEN.-

Progesterin Metabolism, special reference to oestrogen pathways.
Metabolism 1965, 14 (p. 313-318).

BERNARD I., ODANO M.-

L'action oestro-progestative du Norethylnodrel dans les hémorragies
fonctionnelles.
Annales d'Endocr. 1960, T21, n° 4.

BREHM H.-

Circulation blood coagulation and clinical observations during
hormonal suppression of ovulation.
Int. Jr. of Fert. 1964, vol. X, n° 1 (p. 45-46).

BROWN.-

Urinary oestrogen-metabolites of 19 Noresthisterone and its ester.
Edimburg. Soc. Roy. Med. (p. 433).

BROWN M., FOTHERBY, LORAIN.-

The effect of 17 α ethinyl 19 Nortestosterone on the urinary excretion of oestrogen, pregnandiol and gonadotrophines during the menstrual cycle.
Proc. Roy. Soc. Med. 1960, 53, p. 433.

BROWN J.B., MATTHEW.-

The application of urinary oestrogen measurements to problems of gynecology.
Recent. Prog. Hora res. 1962, 13 (p. 337)

BRUNAUD D.-

Etude préliminaire à l'expertise pharmacologique et toxicologique de la préparation FH 122, 10 juin 1966.

DICZFALUZY (Suède Stockholm).-

Mode of action of contraceptives drogues
American journal of obstetric and gynecology, 1 janvier 1968.
(p. 136 - 159)

CHANIAL G.-

Oestro-progestatifs acné et séborrhée féminine.
Lyon. Medical 4 sept. 1966, 216 -p. 400-402).

CHANIAL G.-

Oestro-progestatifs, acnée et séborrhée féminine.
Vie Médicale. Thérapeutique mars 1967.

CHEVALIER C.-

Mode d'action et effets biologiques des stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation.
La Presse Médicale mars 1967, 75, n° 11 (p. 533-538).

CHOME.-

L'endomètre normal et son cycle.
Gaz. Med. de France, 1960, 207, (p. 112-286).

COHEN J.-

Traitement des hémorragies utérines fonctionnelles.
Concours médical mai 1967, 89, n° 20, (p. 3889-3892)

COLIN R.-

Notre expérience du diacétate d'Ethinodiol seul ou isolé ou Mestranol.
Gyn. Obst. Paris 1966 T.65, n° 4 (p. 537-743).

D'ERNEST J.P. (Genève)

Les thérapeutiques par les inhibiteurs de l'ovulation.
Med. Hyg. 25, n° 773, 1967, (p. 332-335).

DRILL V.A., SANDERS E.J.-

Effet de certains 19 Norstéroïdes sur le processus de reproduction chez les animaux
Sciences 1956, 124 (p. 890).

DUMONT M.M., THOULON J.M.-

Le traitement des méno-métrorragies fonctionnelles par un oestro-progestatif : le diacétate d'éthinodiol associé au Mestranol.
Extrait du "Lyon médical" 18 juin 1967, n° 25, (p. III9-II26).

GREENBLATT R.B.-

A new clinical test for the efficacy of progesteron compounds.
Am. J. Obst. and Gyn. 1968, 76 (p. 626).

GREENBLATT R.B., JUNCK E.-

Clinical uses of a new multifaceted progestagen
International fertility meeting Mexico Janv. 1966.

GREENWALD G.S.-

Mechanism by which Norethylnodrel and ethinyl oestradiol inhibit ovulation in the hamster.
Acta. End. 1964, 47-10.

GUEGUEN J.-

Test d'induction et d'inhibition de l'ovulation, son application à l'étude de l'éthinyl-oestradiol de la chlormadinone et du norethin-drone.
Gyn. Obst. Paris, 1965 T. 64, n° 5 (p. 627-650).

GABOLY.-

Utilisation en gynécologie d'un norstéroïde progestatif : le Norethynodrel.
Thèse Paris 1962.

GUILLEMAN.-

La médication progestative actuelle, son utilisation clinique et thérapeutique.
Revue du Praticien 1963, 106 (p. 1243).

HECHT, LUCEAU G.-

Central and peripheral action of fertility inhibiting progestagens.
Int. J. Of. Fert. 1964, IX, 231-251.

HOLMES R.L., MANDL A.M.-

Oral contraceptives on assesment of their mod of action.
Lancet 1962, I, 7, 240 (p. II74-II76).

M.F. JAYLE.-

Fonctions endocrines de l'ovaire.
Colloque International Paris 4-9 mai 1965, Edit. Gaultier, mars 1966.

KISTNER.-

The effects of new synthetic progestogens on endometriosis in the human female.

Fert. Ster. Rev. 1965, 16 (p. 61-80).

LORAINÉ J.-

Some observations on the effect of anti-ovulatory compounds and hormone excretion in human female

Int. J. Fert. 1964, 9, (p. 155).

LORAINÉ J.-

The effect of anti-ovulatory compound on hormone excretion.

Int. J. of Fert. 1966, vol. IX, n° 1 (p. 155-165).

LUMBROSO.-

Les progestatifs.
E.M.C. 25. 230 A¹⁰.

LUNENFELD B., SULI MOVICI.-

Mechanism of action of anti-ovulatory compounds.

J. et Endocr. Metabolism 1963, 23, 391.

MAC CANN.-

Physiology for physicians.

Vol. 1, n° 12, Am. physiological Soc. Washington . Décembre 1965.

MAC CANN, TALEISNIK et FRIEDMAN H.S.-

L.H. Releasing activity in hypothalamic extracts.

Proc. Soc. Exp. Biol. New-York. Dy 439, 1960.

MARTINI et FRASCHINI.-

Research on steroids.

Il pensiero scientifico Rome 1966, p. 371.

MAUVAIS et JARVIS.-

Gonadotrophines hypophysaires et contrôle de l'ovulation.

Presse Médicale, Janv. 1967, 75, n° 5 . (p. 225-228).

MAUVAIS et JARVIS -

Gonadotrophines hypophysaires et contrôle de l'ovulation. Contrôle hypothalamique; physiologie de l'ovulation.

Presse Médicale, fév. 1967, 75, n° 6, (p. 283.)

MAUVAIS, JARVIS et DECOURT.-

Base hormonale et clinique de l'inhibition ovarienne thérapeutique
par les stéroïdes anti-ovulatoires.
Fonctions endocrines de l'ovaire.
Colloque international Paris 4-9 mai 1965
Edit. Gauthier Mars 1966, p. 509.

MAUVAIS, JARVIS, MF. JAYLE, J. DECOURT et J. LOUCHART (Paris).-

Etude du mode réactionnel de l'ovaire à la stimulation par les
gonadotrophines humaines H.M.G. et H.G.G.
Presse Médicale sept. 1967, 75, n° 40 (p. 1971).

MAUVAIS-JARVIS, J.P. GHANSSIA .-

Données récentes sur l'induction artificielle de l'ovulation.
Presse Médicale Nov. 1967, 75, n° 48, (p. 2449-2454).

H. MICHEL-WOLFROM.-

Les paradoxes de la dysménorrhée.
Gyn. et Obst. 1957, T. 56, n° 5, (p. 483-498).

MICHEL-WOLFROM H.-

Les algies pelviennes psychogènes.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 10-14, Août 1966, 32, n° 48-49.

MICOL -

Explorations ovariennes
Revue du Praticien 1963, 12 (p. 1457).

NETTER A.-

Sur l'activité progestoïde et métabolique de certains dérivés
norstéroïdes.
Annales d'end. 1960, 2, n° 4 (p. 522-524).

NETTER .-

Action des oestrogènes comme inhibiteurs de l'ovulation.
Fonctions endocrines de l'ovaire.
Paris, 4-5 mai 1965, Tome 1, (p. 547.).
Edit. Gauthier mars 1966.

NETTER A., SALOMON Y.-

Les progestoïdes de synthèse.
Revue du Prat. 1963, 12, p. 7457.

NETTER A.-

Dysménorrhée
E.M.C. 164, A 10.

NETTER A. et coll.-

Etude d'un nouveau oestro-progestatif de synthèse la "Norgestrienone"
Revue Fr. Endocrinol. juin 1967, 8, n° 3 (p 231-246).

NETTER A. et PELISSIER Cl.-

Effets physiologiques des oestrogènes sur la fonction ovarienne.
Etude particulière de la suppression de l'ovulation par la thérapie
peutique diphasique.
Presse Médicale 1966, 74, n° 22 (p. 1129).

PINCUS, ROCK, GARCIA.-

Action de certains norstéroïdes sur le cycle menstruel du sujet normal.
Sciences 1956, 124 (p. 891).

PINCUS G., ROCK J., GARCIA C.R.-

Effets de certains 19 Géo-stéroïdes sur le processus de reproduction
Am. of Acad. Sci. 1958, 71 (p. 677-690).

ROCK J., GARCIA C.R., PINCUS G.-

Use of some progestational 19 norstéroïdes in gynecology.
Am. Jr. of Ost. and Gyn. Avril 1960, vol. 79, n° 4 (p. 755)

ROBERT, B. GREENBLATT.-

Pituitary-ovarian relation ship.
Metabolism 14, 32, 1965

ROLAND, M. CLYMAN, DECKER A. and OBERN W.B.

Control of conception with a new progestational steroid.
Obst. Gyn. Feb. 1966, 27, (p. 222-231).

ROLAND M. CLYMAN M.J. DECKER A. and OBERN W.B.

Classification of endometrial response to synthetic progestagen
oestrogen compounds
Fert. and Ster. 1964, 15 (p. 143).

SALOMON Y.-

Progestoïdes de synthèse en gynécologie.
Gazette médicale de France 1964, IX (p. 3089-3100)

SATTERTHWAITE A.P.-

A comparative study of low dosages oral contraceptive.
Appl. Ther. 6 May 1964 (p. 410-429)

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages :</u>
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE : des premiers norstéroïdes aux oestro-progestatifs	3
I - LE FH 122 :	
- Propriétés pharmacodynamiques	7
- Bref aperçu des études faites à l'étranger.....	12
II - CLINIQUE :	
- Considérations préliminaires	17
- Observations	19
1 - Discussion des observations : étude diagnostique des cas traités. Résultats thérapeutiques.	62
Principales indications	77
2 - Etude des cycles sous traitement ; résultats biologiques.....	78
3 - Etude des intolérances et des effets secondaires	85
- rappel des principales contre-indications	94
III - MECANISME D'ACTION ; PHYSIOPATHOLOGIE.....	97
CONCLUSIONS	104
BIBLIOGRAPHIE.....	I

